

Inside this issue: Mosquito-borne infections

Mosquitoes give more than bites: they transmit disease. This means that awareness and personal protection are more important than ever, both in Canada and when travelling. Read about five different mosquito-borne diseases in this issue: West Nile virus, malaria, chikungunya, dengue and Zika virus.

Commentary

West Nile virus in Canada: ever-changing, but here to stay 173
Zheng H, Drebot MA and Coulhart MB

Advisory committee recommendations

Summary of recommendations on malaria issues in special hosts by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) 178
Boggild A, Brophy J, Charlebois P, Crockett M, Geduld J, Ghesquiere W, McDonald P, Plourde P, Teitelbaum P, Tepper M, Schofield S and McCarthy A

Infectious disease news briefs

Recent publications 191
Chikungunya fever in Canada: fever and polyarthritits in a returned traveler
Preventing dengue through mobile phones: evidence from the field
Zika virus infection in French Polynesia: implications for blood transfusion
WHO statement on the international spread of wild poliovirus

Useful links

West Nile virus – protect yourself! Public Health Agency of Canada.
<http://www.phac-aspc.gc.ca/wn-no/index-eng.php>

Dengue fever: global update. Public Health Agency of Canada Travel Health Notice April 2014. <http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/notices-avis/notices-avis-eng.php?id=44>

Zika virus infection in Chile, French Polynesia, New Caledonia and the Cook Islands. Public Health Agency of Canada Travel Health Notice March 2014.
<http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/notices-avis/notices-avis-eng.php?id=122>

Upcoming events

Canadian Public Health Association Annual Conference. May 26-29, 2014, Toronto, ON
<http://www.cpha.ca/en/conferences/conf2014.aspx>

Webinar May 27, 1:00- 2:30 pm. EDT: Prevention and treatment of malaria: updated Canadian recommendations http://chnet-works.ca/index.php?option=com_rsevents&view=events&layout=show&cid=302%3Aprevention-and-treatment-of-malaria-updated-canadian-recommendations
Anne E. McCarthy, MD, MSc, FRCPC, DTM&H



West Nile virus in Canada: ever-changing, but here to stay

Zheng H¹, Drebot MA² and Coulthart MB^{1*}

¹ Centre for Food-borne, Environmental and Zoonotic Infectious Diseases, Public Health Agency of Canada, Ottawa, Ontario

² National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada, Winnipeg, Manitoba

* Corresponding author: michael.coulthart@phac-aspc.gc.ca

Summary

The incidence of West Nile virus (WNV) has waxed and waned in Canada over the past 12 years, but it is unlikely to disappear. Climate change models, which suggest warming temperatures and changing patterns of precipitation, predict an expansion of geographic range for WNV in some regions of Canada, such as the Prairie provinces. Such projected changes in WNV distribution might also be accompanied by genetic changes in the virus and/or the range of bird and insect host species it infects. To address this risk, emphasis should be placed on preventing exposure to infected mosquitoes, conducting high-quality surveillance of WNV and WNV disease, controlling mosquito vectors, and promoting public and professional education.

Introduction

West Nile virus a globally distributed member of the genus *Flavivirus*, infects a wide range of mammals, birds, reptiles and amphibians, as well as a variety of mosquito species, including members of the genus *Culex*. The virus is primarily maintained in bird populations through transmission by mosquitoes, and zoonotic transmission occurs when a mosquito that has fed on an infected bird subsequently bites a human host. WNV infection can also be transmitted from person to person through medical procedures, particularly blood transfusion and organ transplantation (1,2). Since 1999, when human WNV disease was first recognized in humans in North America, the virus has spread continent-wide in both Canada and the USA, with annual outbreaks of varying intensity and regional distribution.

The goal of this commentary is to suggest that, although the impact of WNV has waxed and waned over the past decade or more, the virus will continue to have significant individual and public health consequences for the foreseeable future, and concerted action is required to minimize these consequences. We will review the epidemiology of WNV and WNV disease, provide a brief overview of the WNV epidemic in North America and then close by highlighting the need for ongoing vigilance regarding this public health challenge.

Epidemiology

Although it remains unknown what proportion of individuals who are bitten by a mosquito carrying WNV become infected, serological surveys and studies of viremic blood donors suggest that 70%–80% of infections are asymptomatic and/or unrecognized (3,4). Symptomatic disease, which usually emerges 2–15 days after infection, ranges in severity from transient febrile illness with headache, chills, skin rash, nausea and muscle aches in the majority of cases to severe and sometimes fatal neurological disease in the form of meningitis, encephalitis or poliomyelitis/acute flaccid paralysis in approximately 1% of those infected (5). Most affected individuals recover fully from acute illness with presumably lifelong immunity to re-infection, but recovery can be prolonged, with sequelae of weakness, fatigue, neurologic and cognitive deficits, and psychiatric problems, some of which may be permanent. Individuals with underlying medical conditions and those over 70 years of age appear to be particularly susceptible to such effects (2,6). There are currently no approved WNV vaccines or specific treatments for WNV disease in humans.

West Nile virus in North America

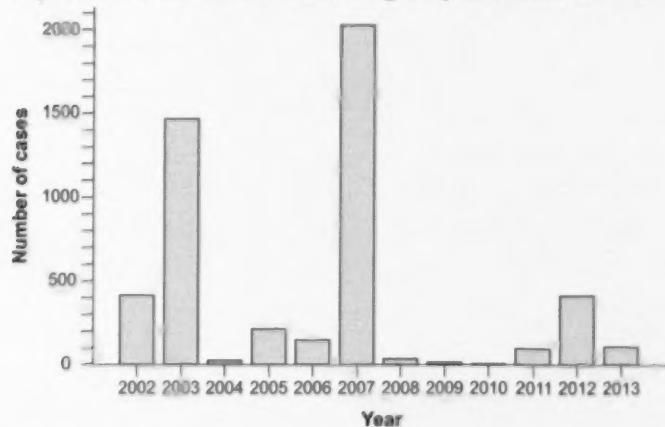
Historically, the first recorded case of WNV disease occurred in Uganda in 1937. Since then, local or regional WNV epidemics of relatively mild disease were reported intermittently from Africa and Israel until the 1990s, when outbreaks of severe disease emerged in western Russia as well as southern and eastern Europe (2). Such scattered epidemics continue to occur in Europe, possibly through repeated introductions by migratory birds (7). The first autochthonous North American cases of WNV disease were recorded in New York City in August 1999 (8). Strikingly, by 2001 WNV had spread to eastern Canada, the southeastern USA, Mexico and the Caribbean; by 2003 to the west coast of the USA; by 2005 to South America; and by 2008 to the west coast of Canada (9). The virus is now considered firmly established in the Americas.

WNV was first detected in Canada in 2001 in birds and mosquitoes collected from Ontario (10). Beginning with the first documented cases the following year, human WNV disease has now been reported from 10 Canadian provinces and territories (including travel-related cases in NB, NS, PE and YK). In total, 5,454 cases of WNV disease and asymptomatic infection were reported to the Public Health Agency of Canada between 2002 and 2013, including 1,072 cases of WNV neurological disease. Using the above rates it can therefore be estimated that in the range of 18,000–27,000 human WNV infections have occurred in Canada since 2002, possibly with a proportional rate of neurological disease higher than that reported from the USA. Several serosurveys have been conducted in Canada to estimate rates of human exposure to WNV, with resulting estimates typically of 3%–5%. However, in rural Saskatchewan following the 2003 WNV season, the seroprevalence was nearly 17% (11).

It should be noted that the reported annual national incidence of WNV disease has varied dramatically, from a total of 5 cases in 2010 and peaks of 1,495 and 2,401 cases in 2003 and 2007 respectively (Figure 1).

Regional variation has also been significant: for example, the majority of Canadian cases were reported from the Prairie provinces (AB, SK, MB) in 2003 and 2007, and from the Central provinces (ON, QC) in 2002 and 2012 (12). The long-term economic costs of acute care and persistent health effects in individuals affected by WNV disease can thus be assumed to be significant, although data that would support realistic estimates of these costs for Canada are lacking. A recent estimate of total cost to the US economy from 1999 through 2012 fell in the range of US \$700M–1B (13).

Figure 1. Annual number of cases of human West Nile virus disease and asymptomatic infection reported to the Public Health Agency of Canada: 2002–2013



West Nile virus variation and change

During its evolutionary history WNV has undergone considerable genetic diversification, resulting in the presence of four major lineages, of which two (Lineages 1 and 2) are known to cause disease in humans. Lineage 2,

which has not yet been identified in North America, has recently caused human WNV disease in Europe (7). Within Lineage 1, the most widespread lineage globally, a number of sub-lineages have been identified, and certain genetic changes have been associated with North American colonization and the biological behavior of the virus, particularly in birds and mosquitoes (14). For example, the NY99 WNV sub-lineage that initially colonized the Eastern USA shares a specific genetic change with a 1998 Israeli bird-derived strain that appears to confer on the virus an ability to replicate to higher levels in birds (15). The NY99 sub-lineage was also itself rapidly displaced by a derivative sub-lineage (WN02), which appears capable of faster invasion of the salivary glands of *Culex* mosquitoes after feeding, especially at higher temperatures, in turn suggesting a capacity to spread more rapidly during warmer weather (16).

Thus, by enhancing the reproductive potential and virulence of WNV in mosquitoes and birds respectively, genetic change appears to have facilitated the establishment and spread of WNV in North America, as well as its capacity to cause disease outbreaks. These effects are expected in turn to be amplified by human-driven environmental modification and change. For example, one recent California-based study found associations between *per capita* income and related factors (e.g. density of poorly maintained swimming pools) and the prevalence of WNV infection in both mosquitoes and humans (17). Another research group found that bird species diversity, often affected by human activity, was negatively correlated with local WNV infection rates of *Culex* mosquitoes in a Chicago suburb (18).

On a broader scale, along with warming temperatures and changing patterns of precipitation, climate change models predict an expansion of geographic range for WNV in North America into regions with higher numbers of previously unexposed human and animal hosts (19). Some regions of Canada, such as the Prairie provinces, may be particularly subject to such effects (20). These changes in WNV distribution may also be accompanied by additional genetic changes in the virus and/or the range of bird and insect host species it infects. Combined with the known positive correlation between WNV prevalence and temperature, and the (somewhat unexpected) negative correlation with precipitation amounts, these considerations suggest that the public health risk of WNV disease may increase in North America in the coming decades (16,19).

The need for prevention

As discussed above, complex interactions occur among WNV, its numerous insect, bird and mammal hosts, and the environment, and for these reasons it has not yet proven possible to anticipate the occurrence of WNV or WNV disease at a level of spatial detail that would permit highly targeted local public health intervention. It is therefore clear that to minimize the impacts of WNV disease on the health of Canadians emphasis should be placed on primary prevention of human exposure to mosquitoes that may be carrying the virus, with the support of high-quality surveillance of WNV and WNV disease, control of mosquito vectors, and public and professional education. In Canada, a number of these preventive approaches are in place. For example, WNV disease is nationally notifiable and reportable, by statute, in all provinces and territories in Canada, and integrated national surveillance has been carried out through federal/provincial/territorial (F/P/T) partnership since 2002 (10,12). The national surveillance effort is based on weekly sharing of surveillance data on humans, horses, birds and mosquitoes with the Public Health Agency of Canada by diverse partners, including provincial/territorial ministries of health, Canadian Blood Services and Héma-Québec, the Canadian Food Inspection Agency and the Canadian Cooperative Wildlife Health Centre. This information is then assembled into weekly national reports (12) during the peak risk season, as determined by an F/P/T working group at the beginning of each summer. The weekly reports are supplemented with information regarding WNV activity in the USA and in Europe.

Municipalities often undertake targeted control of mosquito populations, based on information about mosquito activity, infection rates and the occurrence of human and/or animal WNV disease in the area. Other important, national, public health measures are routine testing of blood donations by Canadian Blood Services and Héma-Québec to prevent blood-borne WNV transmission and often to provide the earliest indication of WNV activity in a given season, and delivery of expert scientific, epidemiological and laboratory diagnostic support (federally, through the National Microbiology Laboratory and the Centre for Food-borne, Environmental and Zoonotic Infectious Diseases). There is also, of course, much that Canadians can do to protect themselves and their families from exposure to mosquitoes that could carry WNV. Such measures include minimizing standing water

to reduce local mosquito abundance, using insect repellents containing the active ingredient *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET), reducing outdoor activity when mosquitoes are most active and wearing protective clothing (21).

Conclusions

West Nile virus and the health problems it causes are likely to remain significant concerns for Canada in the foreseeable future. Surveillance, medical diagnosis and screening, mosquito control and public education programs have all been instituted in Canada. However, the dynamic nature of the pathogen, the complexity of its ecological interactions and the unpredictability of its detailed behaviour in time and space all indicate that additional efforts are required to maintain and improve the efficacy of primary prevention. Surveillance, research, logistic support and intervention measures undertaken by federal, provincial and territorial governments will continue to play key roles in these efforts. However, the issue of WNv is of importance to all Canadians, and access to up-to-date, scientifically based knowledge will continue to have a major positive impact.

References

- (1) Fearon MA. West Nile story: the transfusion medicine chapter. Future Virology 2011;6(12):1423-1434.
- (2) Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. JAMA 2013 Jul 17;310(3):308-315.
- (3) Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, Singer DA, Nash D, Cooper MJ, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. Lancet 2001 Jul 28;358(9278):261-264.
- (4) Zou S, Foster GA, Dodd RY, Petersen LR, Stramer SL. West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. J Infect Dis 2010 Nov 1;202(9):1354-1361.
- (5) Petersen LR, Carson PJ, Biggerstaff BJ, Custer B, Borchardt SM, Busch MP. Estimated cumulative incidence of West Nile virus infection in US adults, 1999-2010. Epidemiol Infect 2013 Mar;141(3):591-595.
- (6) Sejvar JJ. Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection. Viruses 2014 Feb 6;6(2):606-623.
- (7) Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, Fyodorova M, Gaibani P, Gould E, et al. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. Clin Microbiol Infect 2013 Aug;19(8):699-704.
- (8) Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. N Engl J Med 2001 Jun 14;344(24):1807-1814.
- (9) Artsob H, Gubler DJ, Enria DA, Morales MA, Pupo M, Bunning ML, et al. West Nile virus in the New World: trends in the spread and proliferation of West Nile virus in the Western Hemisphere. Zoonoses Public Health 2009 Aug;56(6-7):357-369.
- (10) Drebot MA, Lindsay R, Barker IK, Buck PA, Fearon M, Hunter F, et al. West Nile virus surveillance and diagnostics: a Canadian perspective. Can J Infect Dis 2003 Mar;14(2):105-114.
- (11) Schellenberg TL, Anderson ME, Drebot MA, Vooght MT, Findlater AR, Curry PS, et al. Seroprevalence of West Nile virus in Saskatchewan's Five Hills Health Region, 2003. Can J Public Health 2006 Sep-Oct;97(5):369-373.
- (12) Public Health Agency of Canada (PHAC). West Nile virus MONITOR. 2014. <http://www.phac-aspc.gc.ca/wnv-wvn/index-eng.php>.
- (13) Staples JE, Shankar MB, Sejvar JJ, Meltzer MI, Fischer M. Initial and long-term costs of patients hospitalized with West Nile virus disease. Am J Trop Med Hyg 2014 Mar;90(3):402-409.
- (14) Reisen WK. Ecology of West Nile virus in North America. Viruses 2013 Sep 4;5(9):2079-2105.

- (15) Brault AC, Huang CY, Langevin SA, Kinney RM, Bowen RA, Ramey WN, et al. A single positively selected West Nile viral mutation confers increased virogenesis in American crows. *Nat Genet* 2007 Sep;39(9):1162-1166.
- (16) Kilpatrick AM, Meola MA, Moudy RM, Kramer LD. Temperature, viral genetics, and the transmission of West Nile virus by *Culex pipiens* mosquitoes. *PLoS Pathog* 2008 Jun 27;4(6):e1000092.
- (17) Harrigan RJ, Thomassen HA, Buermann W, Cummings RF, Kahn ME, Smith TB. Economic conditions predict prevalence of West Nile virus. *PLoS One* 2010 Nov 12;5(11):e15437.
- (18) Hamer GL, Chaves LF, Anderson TK, Kitron UD, Brawn JD, Ruiz MO, et al. Fine-scale variation in vector host use and force of infection drive localized patterns of West Nile virus transmission. *PLoS One* 2011;6(8):e23767.
- (19) Harrigan RJ, Thomassen HA, Buermann W, Smith TB. A continental risk assessment of West Nile virus under climate change. *Glob Chang Biol* 2014 Feb 27.
- (20) Chen CC, Jenkins E, Epp T, Waldner C, Curry PS, Soos C. Climate change and West Nile virus in a highly endemic region of North America. *Int J Environ Res Public Health* 2013 Jul 22;10(7):3052-3071.
- (21) Public Health Agency of Canada (PHAC). West Nile virus - Protect Yourself! 2014. <http://www.phac-aspc.gc.ca/wn-no/index-eng.php>.

Summary of recommendations on malaria issues in special hosts

by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT)

Boggild A¹, Brophy J², Charlebois P³, Crockett M⁴, Geduld J⁵, Ghesquiere W⁶, McDonald P⁷, Plourde P⁸, Teitelbaum P⁹, Tepper M¹⁰, Schofield S¹¹ and McCarthy A (Chair)^{12*}

¹ University Health Network, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario

² Division of Infectious Diseases, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario

³ Internal Medicine, Canadian Forces Health Services Centre (Atlantic), Halifax, Nova Scotia

⁴ Paediatrics and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba

⁵ Infectious Disease Prevention and Control Branch, Public Health Agency of Canada, Ottawa, Ontario

⁶ Infectious Diseases and Internal Medicine, University of British Columbia, Victoria, British Columbia

⁷ Therapeutic Products Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario

⁸ Faculty of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba

⁹ Riverside Travel Medicine Clinic, Ottawa, Ontario

¹⁰ Communicable Disease Control Program, Directorate of Force Health Protection (Ottawa, Ontario)

¹¹ Pest Management Entomology, Directorate of Force Health Protection, Ottawa, Ontario

¹² Tropical Medicine and International Health Clinic, Division of Infectious Disease, Ottawa Hospital General Campus, Ottawa, Ontario

* Corresponding author: AMcCARTHY@Ottawahospital.on.ca

Abstract

Background: On behalf of the Public Health Agency of Canada, the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) developed the *Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers* for Canadian health care providers who are preparing patients for travel to malaria-endemic areas and treating travellers who have returned ill.

Objective: To provide guidelines on malaria issues related to special hosts.

Methods: CATMAT reviewed all major sources of information on malaria prevention, as well as recent research and national and international epidemiological data, to tailor guidelines to the Canadian context. The evidence-based medicine recommendations were developed with associated rating scales for the strength and quality of the evidence.

Recommendations: All people visiting malaria endemic regions should use effective personal protective measures (PPM; topical repellants, bed nets, behavioural choices) and the prescribed chemoprophylaxis. Chemoprophylaxis for pregnant and breastfeeding women and for children requires careful consideration in the context of the pregnancy trimester, the age or size of the infant/child as well as their glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) status. Recommendations for long-term travellers, expatriates and people visiting friends and relatives (VFRs) do not differ markedly from those for short-term travellers. Some underlying medical conditions may make individuals more vulnerable to malaria. In addition, some conditions or their treatment may preclude the use of one or more antimalarial medications.

Introduction

Malaria is a serious infection caused by five different species of the genus *Plasmodium*: *falciparum*, *vivax*, *ovale*, *malariae* and *knowlesi*. Malaria is transmitted by the bite of infected female anopheline mosquitoes. Infections caused by *P. falciparum* have the highest fatality rates. The overall case-fatality rate of falciparum malaria varies from about 1% to 5% and increases to 20% for those with severe malaria (1).

The Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific and public health advice relating to tropical disease and health risks associated with international travel. This is a summary of one section of the *CATMAT Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers* developed for Canadian health care providers who are preparing patients for travel to malaria-endemic areas and treating travellers who have returned ill (2). These guidelines include a full description of the recommendations on risk assessment, prevention and treatment of malaria, a disease that is still uncommon in Canada. Two additional summaries of the guidelines are available focusing on prevention and treatment of malaria (3,4).

Special groups of travellers have different risks of acquiring malaria infection compared with the average traveller. If unable to defer travel to areas with high risk of malaria, pregnant and breastfeeding women and small children should receive tailored antimalarial chemoprophylaxis, since some of the drugs are contraindicated in these groups. Long-term travellers, expatriates and travellers visiting friends and relatives (VFRs) may perceive malaria risk differently and may adhere differently to chemoprophylaxis. They require additional information about self-diagnosis and treatment. The issue of counterfeit drugs is addressed specifically for long-term travellers.

Methods

The Malaria Subcommittee, a working group of CATMAT, developed the guidelines. The process undertaken to develop them has been described previously (3). It included a review of recent research and national and international epidemiological data, and the consideration of other factors, such as malaria epidemiology, and the anticipated values and preferences of travellers and health care providers. The evidence-based medicine recommendations for various malaria issues pertaining to special hosts were developed with associated rating scales for the strength and quality of the evidence.

Recommendations

The evidence-based CATMAT recommendations for malaria prevention and treatment in special hosts are summarized in **Table 1**. A discussion of some of the key recommendations follows.

Children

Malaria disproportionately affects children and can have nonspecific symptoms that mimic other common childhood illnesses, leading to delays in diagnosis. Severe or complicated malaria, such as cerebral malaria, severe anemia, shock or even death, may develop more quickly in children (5).

Young children should avoid travel to areas with significant malaria transmission, particularly of chloroquine-resistant malaria (6). When travel to malaria-endemic areas is unavoidable consider the following:

- All children should use effective personal protective measures (PPM: topical repellants, bed nets, behavioural choices) (7) and appropriate malaria chemoprophylaxis (1,8).
- For chloroquine-resistant areas, mefloquine, doxycycline (for those ≥ 8 years) and atovaquone-proguanil (≥ 5 kg) are most appropriate (9-12).
- Primaquine may be suitable for children who are unable to take the first-line prophylactic agents, once adequate G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase) levels have been confirmed (13).
- Prescribe antimalarial drugs for breastfeeding infants even if their mother is taking antimalarials (6,14).
- Specific instructions related to dosing:

- Prescribe sufficient tablets to allow a few doses to be vomited or spat out. Give clear instructions when to repeat doses that were not successfully ingested;
- Have tablets pre-cut or crushed and inserted into capsules to increase the accuracy and ease of dosing;
- Describe how to adjust the dose of medications to allow for an increase in children's weight.
- Explain that because there are few pediatric formulations, malaria tablets may be crushed and mixed with something sweet to disguise their unpleasant taste.

Pregnant and breastfeeding women

Pregnant women should defer travel to malaria-endemic areas and particularly to regions with drug-resistant falciparum malaria (15). Malaria increases the risk of maternal and neonatal death, miscarriage and stillbirth. Low birth-weight infants are more commonly born to women taking ineffective prophylaxis (15).

If travel is unavoidable,

- Pregnant and breastfeeding women should use PPM (topical repellents, insecticide-treated bed nets, and behavioural choices) (16).
- Prescribe chemoprophylaxis based on destination:
 - Chloroquine in chloroquine-sensitive areas;
 - Mefloquine where exposure to chloroquine-resistant falciparum malaria is unavoidable (17-19);
 - Discuss the benefits and risks of atovaquone-proguanil after the first trimester in women who cannot avoid travel to mefloquine-resistant areas or who cannot take mefloquine (20,21);
 - Although safe in pregnancy, the combination of chloroquine and proguanil is inadequate as an antimalarial and cannot be recommended for chloroquine-resistant areas (22);
 - Doxycycline is contraindicated during pregnancy.

Nursing women should continue to breastfeed if using chemoprophylaxis that is safe in infancy (chloroquine, mefloquine, atovaquone-proguanil in infants weighing ≥ 5 kg). Doxycycline absorption through breast milk is probably negligible, and breastfeeding is not an absolute contraindication to maternal use (23).

Migrants

Although in most cases disease will develop within three months of last exposure, malaria could be the reason for any fever that develops within 12 months of leaving a malaria-endemic region (24). The risk of malaria exists for migrants after their arrival in Canada:

- For at least 12 months after migrants arrive in Canada, test for malaria in cases of unexplained fever.
- Consider malaria screening in asymptomatic new migrants from highly endemic areas, and treat those with parasitemia (apart from the presence of gametocytes only) in blood smears.
- Ask migrants from malaria-endemic countries about future travel plans to provide anticipatory guidance about malaria (25).

Long-term travellers, expatriates and visiting friends and relatives

Recommendations for preventing malaria in long-term travellers (travel for longer than one month), expatriates or visiting friends and relatives are very similar to the standard recommendations for the short-term traveller (26): use prescribed malaria chemoprophylaxis and PPM consistently, including insecticide-treated bed nets and topical repellents containing 20%–30% DEET or 20% icaridin.

Some of the topics to cover when counselling expatriates and long-term travellers about malaria prevention include the following:

- Possible concern about safety with prolonged use of chemoprophylaxis medication.
- Use of PPM over the long term.
- Cost of medication over the long term.

- Use of locally procured and possibly counterfeit drugs.
- Conflicting counsel about chemoprophylaxis and self-treatment.
- Need for ongoing adherence to chemoprophylaxis.

Since overall nonadherence rates for chemoprophylaxis are as high as 61% (27), pre-travel advice should focus on these aspects:

- Malaria symptoms and risk, emphasizing the need for early diagnosis and treatment.
- Development of a plan for accessing competent medical care in case of illness.
- Standby emergency therapy (self-treatment).
- The affordability of chemoprophylaxis.
- The likelihood that local malaria drugs are counterfeit (28).
- The loss of partial immunity among visiting friends and relatives because of residence in a country without malaria (25).

The risk of malaria among visiting friends and relatives is almost the same as for local residents, but the risk of severe disease is higher because of loss of partial immunity after having lived in a non-endemic area (25).

VFRs tend to show certain characteristics:

- Be less likely to seek out or comply with preventive travel health advice (29-31), possibly because of
 - Financial or time restrictions (25);
 - Misconceptions about risk of disease and immunity; or
 - Reliance on advice from family members or local providers at their destination (25,27,28,32,33).
- Stay in rural locations (with higher rates of malaria transmission than urban centres) and for longer visits (25).
- Stay with local family members rather than in air-conditioned and well-screened hotels (25).
- Travel with their Canadian-born children (25).
- Make last-minute emergency travel plans (25).

Table 1: Evidence-based medicine recommendations for malaria prevention and treatment in special hosts

Recommendation	EBM rating*
Children	
1. Young children should avoid travel to areas with significant malaria transmission, particularly of chloroquine-resistant malaria (6).	C III
2. All children who travel to malaria-endemic areas should use PPM (7).	A I
3. In chloroquine-resistant areas, mefloquine, doxycycline (≥ 8 years) and atovaquone-proguanil (≥ 5 kg) are the drugs of choice for chemoprophylaxis (9-12).	A I
4. Primaquine chemoprophylaxis may be suitable for children who cannot take any of the first-line prophylactic agents, after confirmation of G6PD status (13).	B II
Pregnant women	
5. Pregnant women should avoid travel to areas with significant malaria transmission (15).	C III
6. Pregnant women who travel to malaria-endemic areas should use PPM, including appropriate topical repellents and insecticide-treated bed nets (16).	A I
7. In chloroquine-sensitive areas, pregnant women should use chloroquine as chemoprophylaxis.	A I
8. Where exposure to chloroquine-resistant falciparum malaria is unavoidable, pregnant women should use mefloquine from conception through the first trimester (A II) and during the second and third trimesters (A I) (17-19).	A II, A I

Recommendation		EBM rating*
9.	There are no currently approved antimalarials for pregnant women travelling to mefloquine-resistant regions. Atovaquone-proguanil after the first trimester may be considered after careful discussion of the benefits and risks (20,21).	B II
10.	Although safe in pregnancy, the combination of chloroquine and proguanil is inadequate as an antimalarial and cannot be recommended for chloroquine-resistant areas (22).	E I
Breastfeeding women		
11.	Infants should receive their own appropriate chemoprophylaxis even if breastfed (23).	A III
12.	Women breastfeeding a child < 5 kg should avoid atovaquone-proguanil (23).	C II
13.	Limited data suggest that doxycycline absorption through breast milk is negligible and that breastfeeding is not an absolute contraindication to maternal use (23).	C III
Migrants		
14.	For at least 12 months after migrants arrive in Canada, test for malaria in cases of unexplained fever.	C III
15.	Consider malaria screening in asymptomatic new arrivals from highly endemic areas, and treat those who have parasitemia (apart from the presence of gametocytes only) in blood smears.	C III
16.	Ask migrants from malaria-endemic countries about future travel plans. Doing so may provide the opportunity for anticipatory guidance about malaria (25).	C III
Long-term travellers or expatriates		
17.	Guidelines for preventing malaria in long-term travellers or expatriates should not deviate considerably from the recommendations for short-term travellers (26).	B III
18.	Training long-term travellers in the use of rapid diagnostic tests is reasonable (26,34).	C III
19.	For long-term travellers who are more likely to buy drugs in countries without quality controls, provide education about counterfeit antimalarial medications (35-37).	C II
20.	Consider primaquine for terminal prophylaxis for military personnel, long-term travellers or expatriates returned from regions with <i>P. vivax</i> transmission (26,38,39).	A I
Visiting friends and family (VFRs)		
21.	Inform Canadian VFRs travelling to malaria-endemic countries about the risk of malaria, including the loss of partial immunity from living in Canada and the increased risk of severe disease in children and pregnant women (25).	C III
22.	Counsel Canadian VFRs travelling to malaria-endemic countries about PPM (repellents, bed nets, behavioural choices) and chemoprophylaxis (25).	C III
23.	Discuss the affordability of chemoprophylaxis with Canadian VFRs travelling to malaria-endemic countries, taking cost into account in deciding about choices (25).	C III
Travellers with co-morbidities		
24.	Individuals who are immunosuppressed or have co-morbidities should consult with a travel medicine or infectious disease expert (40).	B III
25.	Potential drug interactions and overlapping toxicities warrant careful review before antimalarial drugs are prescribed for people with chronic medical conditions, including HIV infection (41).	A I
26.	HIV-infected individuals who are pregnant or have advanced immune suppression should be encouraged to choose non-malaria endemic locations or defer travel until after pregnancy or restoration of immune function.	B III
27.	Provide standby antimalarial therapy for travellers with asplenia who may experience delays in accessing appropriate care for febrile illness.	A II
28.	A pre-travel trial with INR (international normalized ratio) testing should be done if mefloquine, doxycycline or proguanil (including atovaquone-proguanil) are to be used by people taking warfarin	A II

Recommendation		EBM rating^a
	(42-45).	
29.	Avoid chloroquine and mefloquine in the presence of a chronic seizure disorder.	E II
30.	Avoid chloroquine and mefloquine for travellers with myasthenia gravis.	E III
31.	Carefully review mental health history before prescribing mefloquine to ensure that psychotic, depressive or anxiety disorders are absent (46).	A I
32.	Chloroquine may exacerbate psoriasis. Mefloquine, doxycycline and atovaquone-proguanil are preferable to chloroquine in patients with underlying psoriasis.	B III
33.	Primaquine should not be used as chemoprophylaxis in the presence of G6PD deficiency.	E II
34.	Atovaquone-proguanil may be the preferred choice for malaria prophylaxis in the presence of porphyria.	B III

^aEBM = Evidence-based medicine. The EBM ratings are as follows:

Strength of recommendation:

A = Good evidence to support a recommendation for use

B = Moderate evidence to support a recommendation for use

C = Poor evidence to support a recommendation for or against use

D = Moderate evidence to support a recommendation against use

E = Good evidence to support a recommendation against use

Quality of evidence:

I = Evidence from at least one properly randomized, controlled trial

II = Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies, preferably from more than one centre; from multiple time series; or from dramatic results in uncontrolled experiments

III = Evidence from opinions of respected authorities on the basis of clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees.

Long-term safety of chemoprophylaxis and PPM

Long-term use of chemoprophylaxis recommended for short-stay travellers does not result in additional risk of severe adverse events although data on the effectiveness and tolerance of recommended regimens are limited. Table 2 summarizes the safety of chemoprophylaxis with long-term use.

Table 2: Safety of chemoprophylaxis with long-term use

Chemoprophylactic drug	Effects of long-term use
Chloroquine	Requires an ophthalmologic examination at least every 2 years (30). However, chloroquine is seldom indicated because of extensive drug resistance.
Mefloquine	Well tolerated (47-50). Mefloquine tolerance improves over time, possibly because any adverse events become apparent relatively early (47). Consequently, there does not appear to be increased risk with long-term use (28).
Atovaquone-proguanil	Although data on prolonged use of atovaquone-proguanil are limited, the individual components have been used for extended periods (30).
Doxycycline	Although data are limited, the drug and the related minocycline have been used for extended periods for other indications (31).

Currently, no long-lasting, insecticide-treated nets are registered for use in Canada. Insecticide-treated bed nets can be obtained from some Canadian travel health clinics and other domestic and international suppliers (8):

- The insecticide in most bed nets starts to lose its effect after six months (8).
- Liquid permethrin used to treat bed nets is not available in Canada.
- Travellers should renew the insecticide treatment of their bed nets at the start of rainy seasons.

Counterfeit drugs

Many expatriates and long-term travellers may have the opportunity to buy their antimalarial chemoprophylaxis and antimalarial drugs over the counter at local pharmacies where they are staying and cannot evaluate the authenticity of these drugs. Encourage all travellers and expatriates to buy a supply of medication in countries with strict quality control measures (35-37).

If travellers are buying outside of Canada bear in mind the following:

- Coartem® (artemether-lumefantrine) is not yet licensed for distribution in Canada but is recommended by the World Health Organization as first-line treatment for *P. falciparum* malaria. Travellers should buy it in Europe, the USA or other countries where counterfeiting is unlikely (39).
- Atovaquone-proguanil prophylaxis may be too expensive for most long-term use. Long-term travellers and expatriates may choose to purchase enough for one or two self-treatment courses (51).

Rapid diagnostic tests

Rapid diagnostic tests are essential diagnostic tools when malaria microscopy results are not available within two hours (26). Rapid diagnostic tests are simple to use, require no equipment or specialized laboratory skills and can be valuable adjuncts in diagnosing malaria (52). However, many travellers are unable to complete the procedures or interpret the results correctly (26,53,54). Without adequate training of laboratory staff, the usefulness of Rapid diagnostic tests may be no better among expatriates (34,55). Nevertheless, key members of a reasonably stable expatriate community could be trained in their use and in administration of appropriate self-treatment (26,34).

Standby emergency self-treatment

Self-treatment is a temporary, life-saving measure for 24 hours while medical attention is sought. Travellers to high-risk regions should never rely exclusively on self-treatment (40,56-58). Self-treatment regimens by region are summarized in **Table 3**.

Reasons for self-treatment include travelling/staying in these areas:

- Sub-Saharan Africa, where 90% of global malaria morbidity and mortality occurs.
- Remote regions where access to health care is a problem.
- Regions where malaria risk is small and self-treatment is preferable to long-term prophylaxis (26,28,56,59).

Standby malaria treatment with atovaquone-proguanil or quinine and doxycycline is recommended for travellers who are more than a day away from malaria diagnostic help.

Table 3: Self-treatment regimens

Region	Self-treatment regimens
Chloroquine-sensitive regions	Self-treat with chloroquine and then resume or start chloroquine prophylaxis (54,56,60).
Chloroquine-resistant and/or chloroquine- and mefloquine-resistant <i>P. falciparum</i> regions	Self-treat with a drug different from that used for prophylaxis: <ol style="list-style-type: none"> Atovaquone-proguanil (Malarone®) or oral quinine and doxycycline or artemether-lumefantrine (Coartem®), purchased from a country with high standards of quality control to minimize the likelihood of being sold counterfeit products (36,37,54,60).

Some antimalarials are contraindicated for the treatment of malaria (self-treatment or otherwise):

- mefloquine (61,62)

- pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) (63)
- mefloquine-Fansidar (62)
- halofantrine (39)
- chloroquine-Fansidar (59).

Terminal prophylaxis

P. vivax and *P. ovale* parasites can persist in the liver and cause relapses for as long as five years after the person has left a malaria-endemic area. Primaquine anti-relapse therapy (PART) decreases the risk of relapses by acting against the liver stages of *P. vivax* and *P. ovale*. PART is usually administered during or after the last two weeks of chemoprophylaxis to those who have been in malaria-endemic regions (most malarial areas of the world except Haiti and the Dominican Republic) (26,38,39,64). Primaquine is contraindicated for use as PART in people with G6PD deficiencies, in pregnancy and in nursing mothers if the infant is G6PD deficient.

Travellers with co-morbidities

Interactions between malaria and other underlying medical conditions may result in increased susceptibility to and severity of malaria or complications of the underlying conditions. Some underlying health conditions may be exacerbated by or preclude using one or more antimalarial medications.

Routinely undertake a drug interaction check to avoid any potential adverse drug interactions unless the traveller's medications are known to be safely used with the proposed antimalarial agent.

Immunocompromised hosts

Immunocompromised travellers should carefully adhere to both PPM and chemoprophylaxis.

HIV/AIDS

There is a significant and complex interaction between human immunodeficiency virus (HIV) and *P. falciparum*. Assess for drug interactions, and consider the risk of overlapping adverse effect profiles (65). CATMAT recommends consulting with a travel/tropical medicine/infectious disease expert and the traveller's HIV specialist (40).

Asplenia

Asplenia increases the risk, magnitude and duration of parasitemia, even among partially immune individuals in malaria-endemic countries (41), and enhances the risk of severe and fatal malaria in travellers with this condition (66). Recommend standby self-treatment *in addition* to prophylactic measures if the traveller is heading to remote regions and/or access to care is limited. Since fever may be due to malaria or bacterial infection, provide antibacterial standby treatment (67).

Other conditions

A list of other conditions and their effects on the choice of malaria chemoprophylaxis are summarized in Table 4.

Table 4: Other conditions that affect choice of malaria chemoprophylaxis

Condition	Impact on choice of malaria chemoprophylaxis
Abnormal coagulation	Mefloquine, doxycycline and proguanil may potentiate warfarin (42-45,68). Conduct a medication trial several weeks in advance of travel and International Normalized Ratio (INR) serial testing to allow adjustment of the anticoagulant dose both before and after travel.
Seizure disorders	Chloroquine and mefloquine may exacerbate seizures, so prescribe alternative agents. There is no evidence that febrile seizures in children are a contraindication for these drugs. Concurrent use of anticonvulsant drugs that induce hepatic microsomal enzymes (e.g. barbiturates, phenytoin, carbamazepine) may decrease serum levels and the half-life of doxycycline, and may require dosage adjustment (45).

Myasthenia gravis	Malaria infections may exacerbate myasthenia gravis. Optimal prevention through adherence to chemoprophylaxis and PPMs should be reinforced. Avoid chloroquine, mefloquine and doxycycline as they have been associated with worsening of myasthenic symptoms. Doxycycline may be considered in stable patients, particularly for those with only ophthalmologic symptoms, though CATMAT recommends a pre-travel therapy trial. A pre-travel trial of atovaquone-proguanil therapy is recommended, since proguanil monotherapy has been reported to worsen myasthenic symptoms (69). Primaquine has not been associated with myasthenic symptoms and may be an option for <i>P. falciparum</i> prophylaxis (after ruling out G6PD deficiency) in myasthenic travellers who are unable to tolerate doxycycline and atovaquone-proguanil.
Psychiatric disorders	Assess for history of depression, generalized anxiety disorder or psychosis before prescribing mefloquine (46,70). Dose-related neuropsychiatric adverse effects are well recognized with mefloquine and to a lesser extent with chloroquine (71,72).
Hepatic or renal dysfunction	Moderate to severe hepatic or renal dysfunction may alter antimalarial medication levels.* If necessary, consult with a travel/tropical medicine expert. Severe renal insufficiency (creatinine clearance < 30 mL/min) is a contraindication to atovaquone-proguanil use.
Psoriasis	Avoid chloroquine as it may trigger acute flares of psoriasis (73,74).
Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency	Primaquine is associated with a potentially life-threatening risk of hemolysis. Although G-6PD deficiency is raised as a concern by the manufacturers of chloroquine, experts do not consider this a contraindication, since significant hemolysis is unlikely at prophylactic doses.
Porphyria	Apart from atovaquone-proguanil (75), all the first-line malaria chemoprophylactic agents may be porphyrinogenic. Use with caution.

* See Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers, Table 5.4.3: Antimalarial drug considerations for people with renal or hepatic disease.

Conclusion

Special groups of travellers require additional information for prevention and management of malaria. In addition, they should recognize the importance of adherence to recommendations for chemoprophylaxis and PPM. Treatment varies according to the species of *Plasmodium*, the severity of disease and the region where the malaria was acquired, as well as potential interactions between chronic medications and recommended antimalarial therapy.

Acknowledgements

CATMAT acknowledges and appreciates the contribution of Joanna Odrowaz and Elspeth Payne to the development of the summaries and Manisha Kulkarni for her contribution to the statement.

CATMAT Members: Boggild A, Brophy J, Bui YG, Crockett M, Ghesquiere W, Greenaway C, Henteleff A, Libman M, Teitelbaum P and McCarthy A (Chair).

Liaison members: Hui C (Canadian Paediatric Society) and Gershman M (US Centers for Disease Control and Prevention).

Ex-officio members: Marion D (Canadian Forces Health Services Centre, Department of National Defence), McDonald P (Division of Anti-Infective Drugs, Health Canada), Schofield S (Directorate of Force Health Protection, Department of National Defence) and Tepper M (Directorate of Force Health Protection, Department of National Defence).

Member Emeritus: Jeanes CWL.

Conflict of interest

There are no conflicts of interest to declare.

Funding

This work was supported by the Public Health Agency of Canada.

References

- (1) McCarthy AE, Plourde P, Kuhn S, Bodie M. Parenteral quinine for severe malaria: Five year surveillance data from the Canadian Malaria Network. 10th Conference of the International Society of Travel Medicine 2007;Abstract No. FC02.01.
- (2) Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria (in press). www.publications.gc.ca.
- (3) Boggild A, Brophy J, Charlebois P, Crockett M, Geduld J, Ghesquiere W, et al. Summary of recommendations for the prevention of malaria by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). CCDR 2014;40(7):118.
- (4) Boggild A, Brophy J, Charlebois P, Crockett M, Geduld J, Ghesquiere W, et al. Summary of recommendations for the diagnosis and treatment of malaria by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Can Comm Dis Rep 2014;40(7):131.
- (5) Maitland K. M, K. Pathophysiology of severe malaria in children. Acta Trop 2004;90(2):131.
- (6) American Academy of Pediatrics editor. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2009.
- (7) Fradin MS, Day JF. Comparative Efficacy of Insect Repellents against Mosquito Bites. N Engl J Med 2002 07/04; 2014/02;347(1):13-18.
- (8) Committee to Advise on Tropical Medical and Travel. Statement on personal protective measures to prevent arthropod bites. Canadian Communicable Disease Report 2012;38(ASC-3):1-18.
- (9) Centers for Disease Control and Prevention. Information for health care providers: preventing malaria in infants and children. 2006; Available at: <http://wwwnc.cdc.gov/travel>.
- (10) Camus D, Djossou F, Schilthuis HJ, Hogh B, Dutoit E. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in nonimmune pediatric travelers: results of an international, randomized, open-label study. Clin Infect Dis 2004;38(12):1716-1723.
- (11) Pang LW, Limsomwong N, Boudreau EF, Singhraj P. Doxycycline prophylaxis for falciparum malaria. Lancet 1987;329(8543):1161-1164.
- (12) Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, Behrens RH, Kain KC, Clarke PD, et al. Atovaquone-Proguanil versus Mefloquine for Malaria Prophylaxis in Nonimmune Travelers: Results from a Randomized, Double-Blind Study. Clinical Infectious Diseases 2001 October 01;33(7):1015-1021.
- (13) Weiss W, Oloo A, Johnson A, Koech D, Hoffman S. Daily primaquine is effective for prophylaxis against falciparum malaria in Kenya: comparison with mefloquine, doxycycline, and chloroquine plus proguanil. J Infect Dis 1995;171(6):1569-75.
- (14) Martindale editor. The Complete Drug Reference. 32nd ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.

(15) Shulman CE, Dorman EK. Importance and prevention of malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97(1):30-35.

(16) McGready R, Hamilton K, Simpson JA, Cho J, Luxemberger C, Edwards R, et al. Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65(4):285-289.

(17) Nosten F, Vincenti M, Simpson J, Yei P, Thwai KL, Vries Ad, et al. The Effects of Mefloquine Treatment in Pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999 Apr.;28(4):808-815.

(18) Balocco R, Bonati M. Mefloquine prophylaxis against malaria for female travelers of childbearing age. *Lancet* 1992;340(8814):309-310.

(19) Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Roberts JM, Khoromana CO, Heymann DL, et al. Malaria parasite infection during pregnancy and at delivery in mother, placenta, and newborn: efficacy of chloroquine and mefloquine in rural Malawi. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996 July 01;55(1 Suppl):24-32.

(20) Stauffer WM, Kamat D, Magill AJ. Traveling with Infants and Children. Part IV: Insect Avoidance and Malaria Prevention. *Journal of Travel Medicine* 2003;10(4):225-240.

(21) Na-Bangchang K, Manyando C, Ruengweerayut R, Kiyo D, Mulenga M, Miller G, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atovaquone and proguanil for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in third-trimester pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 Sep;61(8):573-582.

(22) Hogh B, Clarke PD, Camus D, Nothdurft HD, Overbosch D, Gunther M, et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. *Malarone International Study Team. Lancet* 2000 Dec 2;356(9245):1888-1894.

(23) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001 Sep;108(3):776-789.

(24) Mali S, Kachur SP, Arguin PM, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Center for Global Health, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria surveillance--United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2012 Mar 2;61(2):1-17.

(25) Bacaner N, Stauffer B, Boulware DR, Walker PF, Keystone JS. Travel medicine considerations for North American immigrants visiting friends and relatives. *JAMA* 2004 Jun 16;291(23):2856-2864.

(26) Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA* 2006 Nov 8;296(18):2234-2244.

(27) Berg J, Visser LG. Expatriate chemoprophylaxis use and compliance: past, present and future from an occupational health perspective. *J Travel Med* 2007 Sep-Oct;14(5):357-358.

(28) Schlagenhauf P, Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: strategies for risk groups. *Clin Microbiol Rev* 2008 Jul;21(3):466-472.

(29) Korhonen C, Peterson K, Bruder C, Jung P. Self-reported adverse events associated with antimalarial chemoprophylaxis in peace corps volunteers. *Am J Prev Med* 2007 Sep;33(3):194-199.

(30) Schlagenhauf P, Tschoop A, Johnson R, Nothdurft HD, Beck B, Schwartz E, et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003 Nov 8;327(7423):1078.

(31) Knobloch J. Long-term malaria prophylaxis for travelers. *J Travel Med* 2004 Nov-Dec;11(6):374-378.

(32) Hamer DH, Ruffing R, Callahan MV, Lyons SH, Abdullah AS. Knowledge and use of measures to reduce health risks by corporate expatriate employees in western Ghana. *J Travel Med* 2008 Jul-Aug;15(4):237-242.

(33) Dahlgren AL, Deroo L, Avril J, Bise G, Loutan L. Health risks and risk-taking behaviors among International Committee of the Red Cross (ICRC) expatriates returning from humanitarian missions. *J Travel Med* 2009 Nov-Dec;16(6):382-390.

(34) Funk M, Schlagenhauf P, Tschopp A, Steffen R. MalaQuick versus ParaSight F as a diagnostic aid in travellers' malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 May-Jun;93(3):268-272.

(35) Dondorp AM, Newton PN, Mayxay M, Van Damme W, Smithuis FM, Yeung S, et al. Fake antimalarials in Southeast Asia are a major impediment to malaria control: multinational cross-sectional survey on the prevalence of fake antimalarials. *Trop Med Int Health* 2004 Dec;9(12):1241-1246.

(36) Newton P, Proux S, Green M, Smithuis F, Rozendaal J, Prakongpan S, et al. Fake artesunate in southeast Asia. *Lancet* 2001 Jun 16;357(9272):1948-1950.

(37) Cockburn R, Newton PN, Agyarko EK, Akunyili D, White NJ. The global threat of counterfeit drugs: why industry and governments must communicate the dangers. *PLoS Med* 2005 Apr;2(4):e100.

(38) Kotwal RS, Wenzel RB, Sterling RA, Porter WD, Jordan NN, Petruccelli BP. An outbreak of malaria in US Army Rangers returning from Afghanistan. *JAMA* 2005 Jan 12;293(2):212-216.

(39) World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, Second edition. 2010.

(40) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Health Information for International Travel 2012
. New York: Oxford University Press; 2012.

(41) Bach O, Baier M, Pullwitt A, Fosiko N, Chagaluka G, Kalima M, et al. Falciparum malaria after splenectomy: a prospective controlled study of 33 previously splenectomized Malawian adults. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005 Nov;99(11):861-867.

(42) Westfall LK, Mintzer DL, Wiser TH. Potentiation of warfarin by tetracycline. *Am J Hosp Pharm* 1980 Dec;37(12):1620, 1625.

(43) Loefler I. Mefloquine and anticoagulant interaction. *J Travel Med* 2003 May-Jun;10(3):194-195.

(44) Armstrong G, Bed MF, Scabill S. Warfarin potentiated by proguanil. *BMJ* 1991 Sep 28;303(6805):789.

(45) Doxycycline: Cautions (Drug Interactions). 2007;Report No.:10-4-0007.

(46) Schlagenhauf P. Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992-1998: a review. *J Travel Med* 1999 Jun;6(2):122-133.

(47) Lobel HO, Varma JK, Miani M, Green M, Todd GD, Grady K, et al. Monitoring for mefloquine-resistant *Plasmodium falciparum* in Africa: implications for travelers' health. *Am J Trop Med Hyg* 1998 Jul;59(1):129-132.

(48) Lobel HO, Bernard KW, Williams SL, Hightower AW, Patchen LC, Campbell CC. Effectiveness and tolerance of long-term malaria prophylaxis with mefloquine. Need for a better dosing regimen. *JAMA* 1991 Jan 16;265(3):361-364.

(49) Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campbell CC. Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet* 1993 Apr 3;341(8849):848-851.

(50) Ohrt C, Richie T, Widjaja H, Shanks G, Fitriadi J, Fryauff D, et al. Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(12):963-72.

(51) Kain KC, MacPherson DW, Kelton T, Keystone JS, Mendelson J, MacLean JD. Malaria deaths in visitors to Canada and in Canadian travellers: a case series. *Canadian Medical Association Journal* 2001 March 06;164(5):654-659.

(52) Marx A, Pewsner D, Egger M, Nuesch R, Bucher HC, Genton B, et al. Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas. *Ann Intern Med* 2005 May 17;142(10):836-846.

(53) Jelinek T, Amsler L, Grobusch MP, Nothdurft HD. Self-use of rapid tests for malaria diagnosis by tourists. *Lancet* 1999 Nov 6;354(9190):1609.

(54) Schlagenhauf P, Steffen R. Stand-by treatment of malaria in travellers: a review. *J Trop Med Hyg* 1994 Jun;97(3):151-160.

(55) Schlagenhauf P, Steffen R, Tschopp A, Van Damme P, Mittelholzer ML, Leuenberger H, et al. Behavioural aspects of travellers in their use of malaria presumptive treatment. *Bull World Health Organ* 1995;73(2):215-221.

(56) Schlagenhauf P, Petersen E. Standby emergency treatment of malaria in travelers: experience to date and new developments. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012 May;10(5):537-546.

(57) Swales CA, Chiodini PL, Bannister BA, Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. New guidelines on malaria prevention: A summary. *J Infect* 2007 Feb;54(2):107-110.

(58) Quach C, Kain K, MacPherson D, Mendelson J, MacLean J. Malaria deaths in Canadian travellers. *Can Commun Dis Rep* 1999 Mar 15;25(6):50-53.

(59) Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. *JAMA* 2007 May 23;297(20):2251-2263.

(60) Nothdurft HD, Jelinek T, Pechel SM, Hess F, Maiwald H, Marschang A, et al. Stand-by treatment of suspected malaria in travellers. *Trop Med Parasitol* 1995 Sep;46(3):161-163.

(61) Weinke T, Trautmann M, Held T, Weber G, Eichenlaub D, Fleischer K, et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1991 Jul;45(1):86-91.

(62) Luxemburger C, Price RN, Nosten F, Ter Kuile FO, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Mefloquine in infants and young children. *Ann Trop Paediatr* 1996 Dec;16(4):281-286.

(63) Roll Back Malaria Department WHOU. *World Malaria Report*. 2005.

(64) Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magill AJ. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg* 2006 Sep;75(3):402-415.

(65) Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS* 2005 Jul 1;19(10):995-1005.

(66) Demar M, Legrand E, Hommel D, Esterre P, Carme B. Plasmodium falciparum malaria in splenectomized patients: two case reports in French Guiana and a literature review. *Am J Trop Med Hyg* 2004 Sep;71(3):290-293.

(67) Baker H. The influence of chloroquine and related drugs on psoriasis and keratoderma. *Br J Dermatol* 1966;78:161.

(68) Touze JE, Heno P, Fourcade L, Deharo JC, Thomas G, Bohan S, et al. The effects of antimalarial drugs on ventricular repolarization. *Am J Trop Med Hyg* 2002 Jul;67(1):54-60.

(69) Fischer PR, Walker E. Myasthenia and malaria medicines. *J Travel Med* 2002 Sep-Oct;9(5):267-268.

(70) Schlagenhauf P, Adamcova M, Regep L, Schaefer MT, Rhein HG. The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis. *Malar J* 2010 Dec 9;9:357-2875-9-357.

(71) Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD, Bradley DJ. Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers. *BMJ* 1996 Aug 31;313(7056):525-528.

(72) Akhtar S, Mukherjee S. Chloroquine induced mania. *Int J Psychiatry Med* 1993;23(4):349-356.

(73) Kuflik EG. Effect of antimalarial drugs on psoriasis. *Cutis* 1980 Aug;26(2):153-155.

(74) Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007 Nov-Dec;25(6):606-615.

(75) The Drug Database for Acute Porphyria <http://www.drugs-porphyria.org/monograph.php?id=4079>.

Infectious disease news briefs

This feature is back by popular demand – offering short summaries of recently published infectious disease articles.

Chikungunya fever in Canada: fever and polyarthritis in a returned traveller

A previously healthy, 28-year-old woman from Canada experienced extensive mosquito bites while visiting Mumbai, India, in September 2010. Twelve days into her trip, an acute onset of fever, chills and severe joint pain developed, primarily affecting her wrists, neck and ankles. While in India, she received treatment for presumptive malaria and was given parenteral analgesia. After three days, her fever resolved. In addition to fever and joint pain, she reported skin hyperpigmentation on the bridge of the nose. During her convalescence, there was no recurrence of fever, but she remained unable to extend and rotate her wrists, dorsiflex, plantar flex, or internally or externally rotate her ankles without substantial pain.

Chikungunya is an emerging arboviral infection among travellers and one that Canadian physicians are increasingly likely to encounter. Chikungunya fever is caused by the chikungunya virus, which is spread by the *Aedes aegypti* mosquito and less commonly by *A. albopictus*.

Schwartz KL, Giga A, Büggild AK. Chikungunya fever in Canada: fever and polyarthritis in a returned traveller. CMAJ 2014 Feb 24. <http://www.cmaj.ca/content/early/2014/02/24/cmaj.130680.long>

Preventing dengue through mobile phones: evidence from the field

Dengue is the most rapidly spreading mosquito-borne viral disease in the world (WHO, 2009). During the last two decades, the dramatic rise in the number of dengue infections has been particularly evident in Latin American and the Caribbean countries. This paper examines the experimental evidence of the effectiveness of mobile phone technology in improving households' health preventive behaviour in dengue-endemic areas. The main results suggest that repeated exposure to health information encourages households' uptake of preventive measures against dengue.

Dammert AC, Galdo JC, Galdo V. Preventing dengue through mobile phones: evidence from a field experiment in Peru. J Health Econ 2014 Mar 5;35C:147-161. doi: 10.1016/j.jhealeco.2014.02.002.

Zika virus infection in French Polynesia: implications for blood transfusion

French Polynesia, in the South Pacific, has reported the largest outbreak of ZIKAV infection, which began in October 2013 and had involved an estimated 28,000 cases in February 2014 (about 11% of the population), concomitantly with the circulation of dengue virus serotypes 1 and 3. To the best of our knowledge, the occurrence of ZIKAV infection resulting from transfusion of infected blood has not been investigated. Since other arboviruses have been reported to be transmitted by blood transfusion, several prevention procedures, including nucleic acid testing of blood donors, have been implemented to date to prevent transmission of ZIKAV through transfusion in French Polynesia. We report here the detection of ZIKAV in 42 of 1,505 blood donors, who were asymptomatic at the time of blood donation.

Zika virus (ZIKAV), an arthropod-borne virus (arbovirus) belonging to the family *Flaviviridae* and genus *Flavivirus*, was first isolated in 1947 from a monkey in the Zika forest, Uganda. Sporadic human Zika fever cases have been reported since the 1960s. The first documented outbreak outside Africa and Asia occurred in 2007 in the Yap State, Micronesia, in the North Pacific, where Zika fever was characterized by rash, conjunctivitis and arthralgia. ZIKAV has been isolated from several *Aedes* mosquito species, notably *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus*. *Ae. aegypti* is widespread in the tropical and subtropical regions of the world, and *Ae. albopictus* is now established in many parts of Europe, especially Mediterranean countries. Recent reports of imported cases of ZIKAV infection from south-east Asia or the Pacific to Europe or Japan highlight the risk of ZIKAV emergence in parts of the world where the vector is present.

Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lormeau VM, Broult J. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014 . Euro Surveill 2014;19(14):pii=20761. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20761>

WHO statement on international spread of wild poliovirus

In the context of the global polio eradication initiative, the (International Health Regulations Emergency) Committee advised that the international spread of polio...constitutes an 'extraordinary event'...for which a coordinated international response is essential. If unchecked, this situation could result in failure to eradicate globally one of the world's most serious vaccine preventable diseases...

Pakistan, Cameroon, and the Syrian Arab Republic pose the greatest risk of further wild poliovirus exportations in 2014... Afghanistan, Equatorial Guinea, Ethiopia, Iraq, Israel, Somalia and particularly Nigeria pose an ongoing risk for new wild poliovirus exportations in 2014. (All of) These States should encourage residents and long-term visitors to receive a dose of OPV or IPV 4 weeks to 12 months prior to international travel.

WHO statement 5 May 2014 <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/polio-20140505/en/>

Dans ce numéro : Infections transmises par les moustiques

Les moustiques ne font pas que piquer; ils transmettent des maladies. La sensibilisation et les mesures de protection individuelle sont donc plus importantes que jamais, au Canada tout comme à l'étranger. Dans ce numéro, découvrez cinq maladies transmises par les moustiques : le virus du Nil occidental, le paludisme, le virus Chikungunya, la dengue et le virus Zika.

Commentaire

Le virus du Nil occidental au Canada : un virus en évolution permanente, mais présent pour de bon 190
Zheng H, Drebolt MA, Coulthart MB

Recommandations du Comité consultatif

Résumé des recommandations du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) sur les problèmes liés au paludisme chez certains hôtes 196
Boggild A, Brophy J, Charlebois P, Crockett M, Geduld J, Ghesquiere W, McDonald P, Plourde P, Teitelbaum P, Tepper M, Schofield S, McCarthy A

Actualités sur les maladies infectieuses

Publications récentes 212

Fièvre Chikungunya au Canada : fièvre et polyarthrite chez un voyageur de retour au pays

Prévention de la dengue grâce aux téléphones cellulaires : preuves recueillies sur le terrain

Infection à virus Zika en Polynésie française : conséquences sur les transfusions sanguines

Déclaration de l'OMS concernant la propagation internationale du poliovirus sauvage

Liens utiles

Virus du Nil occidental – Protégez-vous! Agence de la santé publique du Canada.
<http://www.phac-aspc.gc.ca/wn-no/index-fra.php>

La fièvre dengue : situation mondiale. Conseils de santé aux voyageurs de l'Agence de la santé publique du Canada, avril 2014.
<http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/notices-avis/notices-avis-fra.php?id=44>

Le virus Zika au Chili, aux îles Cook, en Polynésie française et en Nouvelle-Calédonie. Conseils de santé aux voyageurs de l'Agence de la santé publique du Canada, mars 2014.
<http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/notices-avis/notices-avis-fra.php?id=122>

Événements à venir

Conférence annuelle de l'Association canadienne de santé publique (ACSP). Du 26 au 29 mai 2014 à Toronto (Ontario)
<http://www.cpha.ca/fr/conferences/conf2014.aspx>

Webinaire le 27 mai de 13 h à 14 h 30 (heure avancée de l'Est) : Prévention et traitement du paludisme – mise à jour des recommandations canadiennes

http://chnet-works.ca/index.php?option=com_rsevents&view=events&layout=show&cid=302;prevention-and-treatment-of-malaria-updated-canadian-recommendations--prevention-et-traitement-du-paludisme--mise-a-jour-des-recommandations-canadiennes&Itemid=6&lang=fr

Anne E. McCarthy, M.D., M.Sc., FRCPC, DTM&H

Le virus du Nil occidental au Canada : un virus en évolution permanente, mais présent pour de bon

Zheng H¹, Drebot MA², Coulthart MB^{1*}

¹ Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, Ontario

² Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Manitoba)

*Auteur-ressource : michael.coulthart@phac-aspc.gc.ca

Résumé

L'incidence du virus du Nil occidental a varié au Canada au cours des douze dernières années, mais il est peu probable que ce virus disparaisse. Les modèles de changements climatiques, qui reflètent un réchauffement des températures et un changement de configuration des précipitations, présagent une expansion géographique du virus du Nil occidental dans certaines régions du Canada, telles que les provinces des Prairies. Ces changements prévus dans la répartition du virus du Nil occidental pourraient également être accompagnés de modifications génétiques du virus ou de l'éventail d'espèces d'oiseaux et d'insectes hôtes infectés. Pour éviter ce risque, l'accent doit être mis sur la prévention de l'exposition aux moustiques infectés, l'exécution d'une surveillance stricte du virus du Nil occidental, le contrôle des moustiques vecteurs et la promotion de la sensibilisation du public et des professionnels.

Introduction

Le virus du Nil occidental (VNO), une espèce du genre *Flavivirus* répandue dans le monde entier, infecte un large éventail de mammifères, d'oiseaux, de reptiles et d'amphibiens, ainsi que diverses espèces de moustiques, y compris des espèces du genre *Culex*. Le virus se perpétue principalement dans les populations d'oiseaux, où il est transmis par les moustiques; la transmission zoonotique survient lorsqu'un moustique qui s'est nourri du sang d'un oiseau infecté pique ensuite un humain. L'infection par le virus du Nil occidental peut également être transmise d'une personne à une autre par des interventions médicales, en particulier les transfusions sanguines et les greffes d'organes(1,2). Depuis 1999, année où il a été reconnu pour la première fois chez l'être humain en Amérique du Nord, le virus du Nil occidental s'est propagé sur tout le continent, au Canada et aux États-Unis, avec des éclosions annuelles dont l'intensité et la répartition régionale sont variables.

Le but de ce commentaire est de présenter un point de vue laissant entendre que, bien que l'incidence du virus du Nil occidental ait varié au cours des dix dernières années ou plus, le virus continuera d'avoir des conséquences importantes en matière de santé individuelle et de santé publique dans un avenir prévisible, et une action concertée est nécessaire afin de minimiser ces conséquences. Nous examinerons l'épidémiologie du virus du Nil occidental, fournirons un aperçu de l'épidémie du virus du Nil occidental en Amérique du Nord, et terminerons en mettant l'accent sur le besoin de vigilance soutenue quant à ce défi de santé publique.

Épidémiologie

Bien qu'on ne connaisse pas la proportion d'infection parmi les personnes piquées par un moustique porteur du virus du Nil occidental, les enquêtes sérologiques et les études menées chez les donneurs virémiques indiquent que 70 à 80 % des infections sont asymptomatiques ou non reconnues(3,4). La gravité de la maladie symptomatique, qui apparaît généralement de 2 à 15 jours après l'infection, va de la maladie fébrile transitoire avec maux de tête, frissons, éruption cutanée, nausées et douleurs musculaires (dans la majorité des cas), à la maladie neurologique grave et parfois mortelle sous forme de méningite, d'encéphalite ou de poliomyalgie/paralysie flasque aiguë (chez environ 1 % des personnes infectées)(5). La plupart des personnes touchées se rétablissent complètement de la maladie aiguë, vraisemblablement avec une immunité à vie, mais le rétablissement peut être long et accompagné de séquelles pouvant être permanentes, comme de la faiblesse, de la fatigue, des déficiences neurologiques et cognitives ainsi que des problèmes psychiatriques. Les personnes ayant des problèmes médicaux sous-jacents et les personnes âgées de

plus de 70 ans semblent être particulièrement sensibles à ces effets(2,6). Il n'existe actuellement aucun vaccin approuvé contre le virus du Nil occidental, ni aucun traitement précis pour les humains.

Le virus du Nil occidental en Amérique du Nord

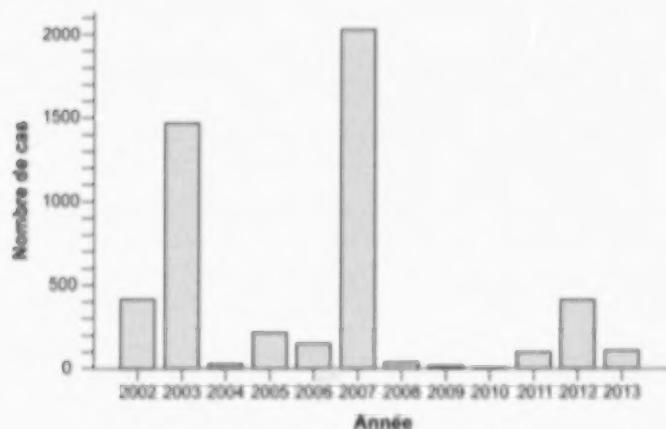
Le tout premier cas de virus du Nil occidental a été déclaré en Ouganda, en 1937. Depuis, des épidémies locales ou régionales de cas relativement bénins de virus du Nil occidental ont été signalées de façon intermittente en Afrique et en Israël, jusque dans les 1990, lorsque des éclosions de cas graves de la maladie ont eu lieu dans l'ouest de la Russie ainsi que dans le sud et l'est de l'Europe(2). Des épidémies dispersées continuent de se produire en Europe, peut-être à cause d'introductions répétées par des oiseaux migrateurs(7). Les premiers cas autochtones de virus du Nil occidental en Amérique du Nord ont été enregistrés à New York, en août 1999(8). La propagation du virus du Nil occidental a été spectaculaire : il a atteint l'est du Canada, le sud-est des États-Unis, le Mexique et les Caraïbes en 2001, la côte Ouest des États-Unis en 2003, l'Amérique du Sud en 2005 et la côte Ouest du Canada en 2008(9). On considère désormais que le virus est bien implanté dans les Amériques.

Le virus du Nil occidental a été détecté au Canada pour la première fois en 2001, chez des oiseaux et des moustiques provenant de l'Ontario(10). La documentation des cas a commencé l'année suivante et depuis, le virus du Nil occidental chez l'humain a été signalé dans dix provinces et territoires canadiens (y compris des cas liés à des voyages au Nouveau-Brunswick, en Nouvelle-Écosse, à l'Île-du-Prince-Édouard et au Yukon). Au total, 5 454 cas de virus du Nil occidental et d'infection asymptomatique ont été signalés à l'Agence de la santé publique du Canada entre 2002 et 2013, y compris 1 072 cas de maladies neurologiques liées au virus du Nil occidental. Les chiffres susmentionnés permettent d'estimer que 18 000 à 27 000 infections humaines par le virus du Nil occidental se sont produites au Canada depuis 2002, et que le taux proportionnel de maladies neurologiques pourrait être supérieur à celui signalé aux États-Unis. Plusieurs enquêtes sérologiques ont été menées au Canada pour estimer les taux d'exposition au virus du Nil occidental chez l'humain, et les résultats se situent généralement entre 3 et 5 %. Cependant, dans les régions rurales de la Saskatchewan, après la saison du virus du Nil occidental de 2003, la séroprévalence était de près de 17 % (11).

Il convient de noter que l'incidence annuelle déclarée du virus du Nil occidental à l'échelle nationale a varié de façon spectaculaire, allant d'un total de cinq cas en 2010 à des pics à 1 495 et à 2 401 cas en 2003 et en 2007, respectivement. (**Figure 1**)

La variation régionale s'est également avérée importante : par exemple, la majorité des cas au Canada ont été signalés dans les provinces des Prairies (Alberta, Saskatchewan et Manitoba) en 2003 et en 2007, et dans les provinces du Centre (Ontario et Québec) en 2002 et en 2012(12). On peut donc présumer que les coûts économiques à long terme des soins actifs et des effets persistants sur la santé des personnes touchées par le virus du Nil occidental sont importants, malgré l'absence de données appuyant des estimations réalisistes de ces coûts pour le Canada. L'estimation récente du coût total pour l'économie des États-Unis de 1999 à 2012 se situait entre 700 millions et 1 milliard de dollars(13).

Figure 1. Nombre annuel de cas de virus du Nil occidental chez l'humain et d'infections asymptomatiques signalés à l'Agence de la santé publique du Canada (2002-2013)



Évolution du virus du Nil occidental

Tout au long de son évolution, le virus du Nil occidental a subi une diversification génétique considérable, donnant lieu à la présence de quatre lignées principales, dont deux (lignées 1 et 2) provoquent la maladie chez l'humain. La lignée 2, qui n'a pas encore été identifiée en Amérique du Nord, a récemment été à l'origine de cas de virus du Nil occidental chez l'humain en Europe(7). Au sein de la lignée 1, qui est la plus répandue à l'échelle mondiale, un certain nombre de souches ont été déterminées et certaines modifications génétiques ont été associées à la colonisation en Amérique du Nord et au comportement biologique du virus, en particulier chez les oiseaux et les moustiques(14). Par exemple, la souche NY99 du virus du Nil occidental qui a initialement colonisé l'est des États-Unis comporte la même modification génétique qu'une souche aviaire israélienne de 1998, et cette modification semble donner au virus la capacité de se répliquer à des niveaux plus élevés chez les oiseaux(15). La souche NY99 a elle-même été rapidement remplacée par une souche dérivée (WN02) qui semble capable d'envahir plus rapidement les glandes salivaires des moustiques du genre *Culex* après la piqûre, en particulier à des températures plus élevées, ce qui laisse supposer une capacité à se propager plus rapidement lorsqu'il fait plus chaud(16).

Ainsi, en augmentant le potentiel de reproduction et la virulence du virus du Nil occidental chez les moustiques et les oiseaux, respectivement, la modification génétique semble avoir facilité l'établissement et la propagation du virus du Nil occidental en Amérique du Nord, ainsi que sa capacité à provoquer des éclosions de la maladie. On s'attend à ce que ces effets soient à leur tour amplifiés par les changements environnementaux provoqués par l'être humain. Ainsi, une étude menée récemment en Californie a découvert des liens entre le revenu par habitant et des facteurs connexes (p. ex. la densité de piscines mal entretenues) et la prévalence de l'infection par le virus du Nil occidental chez les moustiques et les humains(17). Un autre groupe de recherche a découvert une corrélation négative entre la diversité des espèces d'oiseaux, souvent compromise par l'activité humaine, et les taux locaux d'infection par le virus du Nil occidental chez les moustiques du genre *Culex* dans une banlieue de Chicago(18).

À plus grande échelle, en plus du réchauffement des températures et de l'évolution des schémas de précipitation, les modèles de changements climatiques indiquent une expansion géographique du virus du Nil occidental en Amérique du Nord vers des régions où les nombres d'hôtes humains et animaux non exposés précédemment sont plus élevés(19). Certaines régions du Canada, comme les provinces des Prairies, pourraient être particulièrement soumises à ces effets(20). Ces changements dans la répartition du virus du Nil occidental pourraient également être accompagnés d'autres modifications génétiques du virus ou de l'éventail d'espèces d'oiseaux et d'insectes hôtes

infectés. Combinées à la corrélation positive connue entre la prévalence du virus du Nil occidental et la température, et la corrélation négative (plus ou moins prévue) entre le virus et les quantités de précipitations, ces considérations semblent indiquer que le risque de santé publique lié au virus du Nil occidental pourrait augmenter en Amérique du Nord au cours des prochaines décennies(16,19).

Nécessité de la prévention

Tel qu'il est mentionné ci-dessus, il existe des interactions complexes entre le virus du Nil occidental, ses nombreux hôtes (insectes, oiseaux et mammifères) et l'environnement. C'est pourquoi il n'a pas encore été possible de prévoir la survenue du virus du Nil occidental à un niveau spatial suffisamment détaillé pour permettre une intervention de santé publique locale très ciblée. Par conséquent, il est clair que pour réduire au minimum les répercussions du virus du Nil occidental sur la santé des Canadiens, l'accent doit être mis sur la prévention primaire de l'exposition humaine aux moustiques pouvant être porteurs du virus, en s'appuyant sur une surveillance stricte du virus du Nil occidental, un contrôle des moustiques vecteurs et une sensibilisation du public et des professionnels. Au Canada, un certain nombre de ces approches préventives sont en place. Par exemple, le virus du Nil occidental est une maladie à déclaration obligatoire à l'échelle nationale, provinciale et territoriale au Canada, et une surveillance nationale intégrée a lieu grâce à un partenariat fédéral-provincial-territorial (FPT) depuis 2002(10,12). L'effort de surveillance nationale est fondé sur la transmission hebdomadaire de données de surveillance concernant les humains, les chevaux, les oiseaux et les moustiques à l'Agence de la santé publique du Canada. Ces données sont fournies par divers partenaires, y compris les ministères provinciaux et territoriaux de la santé, la Société canadienne du sang et Héma-Québec, l'Agence canadienne d'inspection des aliments ainsi que le Centre canadien coopératif de la santé de la faune. Cette information est ensuite regroupée dans des rapports hebdomadaires nationaux(12) pendant la saison où le risque est maximal, tel qu'il est déterminé par un groupe de travail fédéral-provincial-territorial au début de chaque été. Les rapports hebdomadaires sont complétés par des renseignements sur l'activité du virus du Nil occidental aux États-Unis et en Europe.

Les municipalités entreprennent souvent un contrôle ciblé des populations de moustiques, en fonction de l'information sur l'activité des moustiques, les taux d'infection et la survenue de cas de virus du Nil occidental chez l'humain ou animal dans la région. Les autres mesures importantes de santé publique à l'échelle nationale comprennent le dépistage systématique des dons de sang par la Société canadienne du sang et Héma-Québec pour prévenir la transmission du virus du Nil occidental par le sang et, souvent, pour fournir un indicateur précoce d'activité du virus du Nil occidental au cours d'une saison donnée et offrir un soutien expert scientifique, épidémiologique et de laboratoire (à l'échelle fédérale, par l'entremise du Laboratoire national de microbiologie et le Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique). Évidemment, il y a également beaucoup de mesures que peuvent prendre les Canadiens pour se protéger et protéger leurs familles de l'exposition aux moustiques pouvant être porteurs du virus du Nil occidental. Ces mesures comprennent la réduction de l'eau stagnante afin de diminuer l'abondance locale de moustiques, l'utilisation d'insectifuges contenant l'ingrédient actif *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide (DEET), la réduction des activités de plein air aux moments où les moustiques sont les plus actifs ainsi que le port de vêtements protecteurs(21).

Conclusions

Le virus du Nil occidental et les problèmes de santé qui en découlent demeureront vraisemblablement des préoccupations importantes pour le Canada dans un avenir proche. La surveillance, le diagnostic médical et le dépistage, le contrôle des moustiques et les programmes de sensibilisation du public sont autant de mesures qui ont été instaurées au Canada. Toutefois, la nature dynamique de l'agent pathogène, la complexité de ses interactions écologiques et l'imprévisibilité de son comportement détaillé dans le temps et dans l'espace indiquent que des efforts supplémentaires sont nécessaires pour maintenir et améliorer l'efficacité de la prévention primaire. La surveillance, la recherche, le soutien logistique et les mesures d'intervention prises par les gouvernements fédéraux, provinciaux et territoriaux continueront à jouer des rôles clés dans ces efforts. Toutefois, la question du virus du Nil occidental est importante pour tous les Canadiens, et l'accès à des connaissances à jour et scientifiquement étayées continuera d'avoir un impact positif majeur.

Références

1. Fearon MA. West Nile story: the transfusion medicine chapter. Future Virology 2011;6(12):1423-1434.
2. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. JAMA 2013 Jul 17;310(3):308-315.
3. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, Singer DA, Nash D, Cooper MJ, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. Lancet 2001 Jul 28;358(9278):261-264.
4. Zou S, Foster GA, Dodd RY, Petersen LR, Stramer SL. West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. J Infect Dis 2010 Nov 1;202(9):1354-1361.
5. Petersen LR, Carson PJ, Biggerstaff BJ, Custer B, Borchardt SM, Busch MP. Estimated cumulative incidence of West Nile virus infection in US adults, 1999-2010. Epidemiol Infect 2013 Mar;141(3):591-595.
6. Sejvar JJ. Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection. Viruses 2014 Feb 6;6(2):606-623.
7. Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, Fyodorova M, Gaibani P, Gould E, et al. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. Clin Microbiol Infect 2013 Aug;19(8):699-704.
8. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. N Engl J Med 2001 Jun 14;344(24):1807-1814.
9. Artsob H, Gubler DJ, Enria DA, Morales MA, Pupo M, Bunning ML, et al. West Nile virus in the New World: trends in the spread and proliferation of West Nile virus in the Western Hemisphere. Zoonoses Public Health 2009 Aug;56(6-7):357-369.
10. Drebot MA, Lindsay R, Barker IK, Buck PA, Fearon M, Hunter F, et al. West Nile virus surveillance and diagnostics: a Canadian perspective. Can J Infect Dis 2003 Mar;14(2):105-114.
11. Schellenberg TL, Anderson ME, Drebot MA, Vooght MT, Findlater AR, Curry PS, et al. Seroprevalence of West Nile virus in Saskatchewan's Five Hills Health Region, 2003. Can J Public Health 2006 Sep-Oct;97(5):369-373.
12. Public Health Agency of Canada (PHAC). West Nile virus MONITOR. 2014. <http://www.phac-aspc.gc.ca/wnv-vwn/index-eng.php>.
13. Staples JE, Shankar MB, Sejvar JJ, Meltzer MI, Fischer M. Initial and long-term costs of patients hospitalized with West Nile virus disease. Am J Trop Med Hyg 2014 Mar;90(3):402-409.
14. Reisen WK. Ecology of West Nile virus in North America. Viruses 2013 Sep 4;5(9):2079-2105.
15. Brault AC, Huang CY, Langevin SA, Kinney RM, Bowen RA, Ramey WN, et al. A single positively selected West Nile viral mutation confers increased virogenesis in American crows. Nat Genet 2007 Sep;39(9):1162-1166.
16. Kilpatrick AM, Meola MA, Moudy RM, Kramer LD. Temperature, viral genetics, and the transmission of West Nile virus by *Culex pipiens* mosquitoes. PLoS Pathog 2008 Jun 27;4(6):e1000092.

17. Harrigan RJ, Thomassen HA, Buermann W, Cummings RF, Kahn ME, Smith TB. Economic conditions predict prevalence of West Nile virus. *PLoS One* 2010 Nov 12;5(11):e15437.
18. Hamer GL, Chaves LF, Anderson TK, Kitron UD, Brawn JD, Ruiz MO, et al. Fine-scale variation in vector host use and force of infection drive localized patterns of West Nile virus transmission. *PLoS One* 2011;6(8):e23767.
19. Harrigan RJ, Thomassen HA, Buermann W, Smith TB. A continental risk assessment of West Nile virus under climate change. *Glob Chang Biol* 2014 Feb 27.
20. Chen CC, Jenkins E, Epp T, Waldner C, Curry PS, Soos C. Climate change and West Nile virus in a highly endemic region of North America. *Int J Environ Res Public Health* 2013 Jul 22;10(7):3052-3071.
21. Public Health Agency of Canada (PHAC). West Nile virus - Protect Yourself! 2014. <http://www.phac-aspc.gc.ca/wn-no/index-eng.php>.

Résumé des recommandations du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) sur les problèmes liés au paludisme chez certains hôtes

Boggild A.¹, Brophy J.², Charlebois P.³, Crockett M.⁴, Geduld J.⁵, Ghesquiere W.⁶, McDonald P.⁷, Plourde P.⁸, Teitelbaum P.⁹, Tepper M.¹⁰, Schofield S.¹¹, McCarthy A. (présidente)¹²

¹ University Health Network, Toronto General Hospital (Toronto, Ont.)

² Division des maladies infectieuses, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (Ottawa, Ont.)

³ Médecine interne, Centre des services de santé des Forces canadiennes (Atlantique) (Halifax, N.-É.)

⁴ Pédiatrie et santé des enfants, Université du Manitoba (Winnipeg, Man.)

⁵ Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses, Agence de la santé publique du Canada (Ottawa, Ont.)

⁶ Infectious Diseases and Internal Medicine, Université de la Colombie-Britannique (Victoria, C.-B.)

⁷ Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada (Ottawa, Ont.)

⁸ Faculté de médecine, Université du Manitoba (Winnipeg, Man.)

⁹ Clinique santé-voyage Riverside (Ottawa, Ont.)

¹⁰ Programme de lutte contre les maladies transmissibles, Direction de la protection de la santé de la Force (Ottawa, Ont.)

¹¹ Entomologie de la lutte antiparasitaire, Direction de la protection de la santé de la Force (Ottawa, Ont.)

¹² Clinique de médecine tropicale et de santé internationale, Division des maladies infectieuses, Campus général de l'Hôpital d'Ottawa (Ottawa, Ont.)

*Auteure-ressource : AMcCARTHY@Ottawahospital.on.ca

Résumé

Contexte : Au nom de l'Agence de la santé publique du Canada, le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) a formulé les *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux* à l'intention des fournisseurs de soins de santé qui préparent les patients qui voyageront dans des régions impaludées et qui traitent les voyageurs qui sont revenus malades au pays.

Objectif : Donner des lignes directrices sur les problèmes liés au paludisme touchant certains hôtes.

Méthodes : Le CCMTMV a examiné toutes les sources principales de renseignements sur la prévention du paludisme, de même que les recherches récentes et les données épidémiologiques nationales et internationales afin de proposer des lignes directrices adaptées au contexte canadien. Il a formulé ses recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves à l'aide d'échelles d'évaluation afin de déterminer le poids et la qualité des preuves.

Recommandations : Toutes les personnes visitant des régions impaludées devraient prendre des mesures de protection individuelle efficaces (insectifuges topiques, moustiquaires de lit, choix de comportement) et observer la chimio prophylaxie prescrite. La chimio prophylaxie pour les femmes enceintes et les femmes qui allaitent, et les enfants, requiert une attention particulière dans le contexte du trimestre de grossesse, de l'âge ou de la taille du nourrisson/de l'enfant et de l'état de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD). Les recommandations pour les voyageurs faisant un séjour de longue durée, les expatriés et les personnes visitant des amis et de la famille ne sont pas sensiblement différentes de celles pour les voyageurs à court terme. Certains problèmes médicaux sous-jacents peuvent rendre les personnes plus vulnérables au paludisme. En outre, certaines affections ou leur traitement peuvent empêcher l'usage d'un ou de plusieurs antipaludéens.

Introduction

Le paludisme est une maladie infectieuse grave causée par cinq différentes espèces de *Plasmodium* : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Le paludisme est transmis par la morsure d'un moustique anophèle femelle infecté. Les infections à *P. falciparum* sont associées aux taux de mortalité les plus élevés. Le taux de mortalité global du paludisme à *P. falciparum* varie d'environ 1 % à 5 % et grimpe pour atteindre 20 % dans les cas graves(1).

Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) donne de façon continue à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils opportuns de nature médicale, scientifique et de santé publique concernant les maladies tropicales et les risques pour la santé associés aux voyages internationaux. Il s'agit d'un résumé d'une section des *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria chez les voyageurs internationaux)*, du CCMTMV, formulées à l'intention des fournisseurs de soins de santé qui préparent les patients qui voyageront dans des régions impaludées et qui traitent les voyageurs qui sont revenus malades au pays(2). Ces lignes directrices comprennent une description complète des recommandations sur l'évaluation des risques, la prévention et le traitement du paludisme, une maladie qui demeure encore peu connue au Canada. Deux résumés supplémentaires des lignes directrices sont disponibles, ils sont axés sur la prévention et le traitement du paludisme (3,4).

Certains groupes de voyageurs sont exposés à différents risques d'infection palustre par rapport au voyageur moyen. S'ils ne peuvent pas reporter leur voyage dans des régions à risque élevé de paludisme, les femmes enceintes et les femmes qui allaitent, et les jeunes enfants doivent recevoir une chimioprophylaxie antipaludéenne adaptée, car certains médicaments sont contre-indiqués. Les voyageurs faisant un séjour de longue durée, les expatriés et les personnes visitant des amis et de la famille peuvent percevoir différemment le risque de paludisme et observer différemment la chimioprophylaxie. Ils ont besoin d'obtenir de plus amples renseignements sur l'autodiagnostic et le traitement. Le problème des médicaments de contrefaçon est traité de façon particulière pour les voyageurs faisant un séjour de longue durée.

Méthodes

Le sous-comité sur le paludisme, un groupe de travail du CCMTMV, a élaboré les lignes directrices. Le processus mis en place pour les concevoir a été décrit précédemment(3). Il comprenait un examen des recherches récentes et des données épidémiologiques nationales et internationales ainsi que la prise en compte d'autres facteurs, tels que l'épidémiologie du paludisme, ainsi que les valeurs et les préférences des voyageurs et des fournisseurs de soins de santé. Les recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves pour divers problèmes liés au paludisme touchant certains hôtes ont été formulées à l'aide d'échelles d'évaluation afin de déterminer le poids et la qualité des preuves.

Recommendations

Les recommandations du CCMTMV dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves en ce qui concerne la prévention et le traitement du paludisme chez certains hôtes sont résumées dans le Tableau 1. Une analyse de certaines recommandations principales suivra.

Enfants

Le paludisme touche de façon disproportionnée les enfants et peut se manifester par des symptômes qui ne sont pas spécifiques et qui ressemblent à d'autres maladies courantes chez l'enfant, ce qui peut retarder le diagnostic. Un paludisme grave ou avec complications, comme l'accès pernicieux à forme cérébrale, une anémie grave, un choc ou même la mort, peut se développer plus rapidement chez les enfants(5).

Il faut éviter aux jeunes enfants les voyages dans des régions de transmission intense du paludisme, surtout si la maladie est résistante à la chloroquine(6). Lorsque les voyages dans des régions impaludées sont inévitables :

- Tous les enfants devraient prendre des mesures de protection individuelle efficaces (insectifuges topiques, moustiquaires de lit, choix de comportement) (7) et observer une chimioprophylaxie antipaludéenne appropriée(1,8).
- Pour les régions où la maladie est résistante à la chloroquine, la méfloquine, la doxycycline (≥ 8 ans) et l'atovaquone/proguanil (≥ 5 kg) sont les médicaments les plus appropriés (9-12).

- La primaquine peut convenir aux enfants qui ne peuvent prendre des agents prophylactiques de première intention, une fois que le taux de G-6-PD a été confirmé(13).
- Prescrire des antipaludéens pour les bébés allaités même si leur mère prend des antipaludéens(6,14)
- Instructions précises relatives au dosage :
 - Prescrire suffisamment de comprimés, car il se pourrait que quelques doses soient vomies ou recrachées. Donner des instructions claires quant au moment où les doses que le patient n'a pas réussi à ingérer doivent être répétées.
 - Demander de couper au préalable ou d'écraser les comprimés, et les insérer dans des capsules pour un dosage plus précis et facile.
 - Décrire comment ajuster la dose des médicaments afin de l'augmenter à mesure que le poids de l'enfant augmente.
 - Expliquer qu'il existe peu de préparations pédiatriques et que pour cette raison, les comprimés antipaludéens peuvent être écrasés et mélangés avec quelque chose de sucré pour cacher leur goût désagréable.

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

Les femmes enceintes devraient autant que possible reporter leur voyage dans des régions impaludées, surtout dans les régions où elles risquent de contracter le paludisme à *P. falciparum* pharmacorésistant(15). Le paludisme accroît le risque de décès chez la femme enceinte et le nouveau-né, ainsi que le risque de fausse couche et de mortinissance. Les femmes qui suivent une prophylaxie inefficace sont proportionnellement plus nombreuses à accoucher d'un bébé de faible poids(15).

Si le voyage est inévitable :

- les femmes enceintes et les femmes qui allaitent devraient prendre des mesures de protection individuelle (insectifuges topiques, moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide, choix de comportement) (17);
- Prescrire la chimioprophylaxie selon la destination :
 - de la chloroquine dans les régions où les souches sont sensibles à la chloroquine;
 - de la méfloquine là où l'exposition au paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine est inévitable (17-19);
 - discuter des avantages et des risques associés à l'atovaquone/proguanil après le premier trimestre chez les femmes qui ne peuvent éviter de voyager dans des zones où le paludisme est résistant à la méfloquine ou qui ne peuvent pas prendre la méfloquine(20,21);
 - bien qu'ils puissent être pris sans danger durant la grossesse, la chloroquine et le proguanil sont inadéquats en tant qu'antipaludéens et ne peuvent être recommandés dans les zones de chloroquinorésistance(22);
 - La doxycycline est contre-indiquée pendant la grossesse.

Les femmes qui allaitent devraient continuer de le faire si elles ont recours à une chimioprophylaxie qui est sûre pour les nourrissons (chloroquine, méfloquine, atovaquone/proguanil chez les nourrissons de ≥ 5 kg). L'absorption de la doxycycline par le lait maternel est probablement négligeable et l'allaitement n'est pas une contre-indication absolue de l'usage de la doxycycline par la mère(23).

Migrants :

Bien que la plupart des cas se développent dans les trois mois suivant la dernière exposition, le paludisme pourrait être la raison d'une fièvre qui se développe dans les 12 mois suivant le départ de la région impaludée(24). Le risque de paludisme existe pour les migrants après leur arrivée au Canada.

- Test de dépistage du paludisme chez les migrants ayant une fièvre inexpiquée depuis au moins 12 mois, après leur arrivée au Canada;
- Envisager un dépistage du paludisme chez les migrants asymptomatiques nouvellement arrivés et qui proviennent de zones endémiques élevées, et traiter les cas qui présentent une parasitémie (hormis la présence de gamétocytes seulement) dans les frottis sanguins;

- Demander aux migrants provenant de pays impaludés quels sont leurs projets de voyage afin de leur fournir des conseils sur le paludisme par anticipation(25).

Voyageurs faisant un séjour de longue durée, expatriés et personnes visitant des amis et de la famille

Les recommandations pour la prévention du paludisme chez les voyageurs faisant un séjour de longue durée (plus d'un mois), les expatriés et les personnes visitant des amis et de la famille, sont très semblables aux recommandations standard pour les voyageurs faisant un bref séjour(26): utiliser la chimioprophylaxie antipaludéenne prescrite et les mesures de protection individuelle systématiquement, y compris les moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide et les insectifuges topiques contenant 20 à 30 % de DEET ou 20 % d'icaridine.

Voici certains sujets à aborder lorsque l'on conseille des expatriés et des voyageurs faisant un long séjour à propos de la prévention du paludisme :

- préoccupation possible concernant l'innocuité avec une utilisation prolongée de médicaments chimioprophylactiques;
- recours aux mesures de protection individuelle à long terme;
- coût des médicaments à long terme;
- utilisation de médicaments achetés localement qui pourraient être contrefaits;
- conseils contradictoires concernant la chimioprophylaxie et l'auto-traitement;
- nécessité d'observance continue de la chimioprophylaxie.

Étant donné que le taux général de non-observance de la chimioprophylaxie est aussi élevé que 61 %(27), les conseils offerts avant le départ devraient être axés sur les éléments suivants :

- les symptômes et le risque du paludisme, en mettant l'accent sur la nécessité d'un diagnostic et d'un traitement précoces;
- l'élaboration d'un plan d'accès à des soins médicaux satisfaisants en cas de maladie;
- un traitement de réserve d'urgence (auto-traitement);
- l'abordabilité de la chimioprophylaxie;
- la probabilité que les médicaments antipaludéens locaux soient contrefaits(28);
- la perte de l'immunité partielle chez les personnes visitant des amis et la famille en raison de la résidence dans un pays sans paludisme(25).

Le risque de paludisme chez les personnes visitant des amis et la famille est presque le même que celui pour les résidents locaux. Par contre, le risque de maladie grave est plus élevé en raison de la perte d'immunité partielle après avoir vécu dans une région non endémique(25).

Les personnes visitant des amis et la famille ont tendance à :

- être moins susceptibles de rechercher des conseils sanitaires préventifs à l'intention des voyageurs ou de s'y conformer (29-31), probablement en raison de :
 - contraintes financières ou de temps(25);
 - fausses idées sur le risque de maladie et l'immunité;
 - la confiance accordée aux conseils de membres de la famille ou de fournisseurs locaux à leur destination (25-27,32,33).
- rester dans des endroits ruraux (présentant des taux plus élevés de transmission du paludisme que les centres urbains) pendant plus longtemps(25);
- séjourner chez des membres de la famille locale plutôt que dans des hôtels climatisés et munis de bonnes moustiquaires(25);
- voyager avec leurs enfants nés au Canada(25);
- faire des plans de voyage d'urgence à la dernière minute(25).

Tableau 1 : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves en ce qui concerne la prévention et le traitement du paludisme chez certains hôtes

Recommandation	Catégorie MFP ¹
Enfants	
1. Il faut éviter aux jeunes enfants les voyages dans des régions de transmission intense du paludisme, surtout si la maladie est résistante à la chloroquine(6).	C III
2. Tous les enfants qui se rendent dans des régions impaludées devraient prendre des mesures de protection individuelle(7).	A I
3. Dans des zones de chloroquinorésistance, la méfloquine, la doxycycline (≥ 8 ans) et l'atovaquone/proguanil (≥ 5 kg) sont les médicaments de choix pour la chimioprophylaxie(9-12).	A I
4. La chimioprophylaxie à la primaquine peut convenir aux enfants qui ne peuvent prendre aucun des agents prophylactiques de première intention, après confirmation du statut de G-6-PD(13).	B II
Femmes enceintes	
5. Les femmes enceintes devraient éviter de voyager dans des régions de transmission intense du paludisme(15).	C III
6. Les femmes enceintes qui voyagent dans des régions impaludées devraient prendre des mesures de protection individuelle, notamment utiliser des insectifuges topiques appropriés et des moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide(16).	A I
7. Dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine, les femmes enceintes devraient prendre de la chloroquine à titre prophylactique.	A I
8. Lorsqu'on ne peut éviter l'exposition au paludisme à <i>P. falciparum</i> résistant à la chloroquine, les femmes enceintes devraient prendre de la méfloquine de la conception au premier trimestre (A II) de même que durant les deuxième et troisième trimestres de grossesse (A I)(17-19).	A II, A I
9. Il n'existe actuellement aucun antipaludéen approuvé chez les femmes enceintes qui voyagent dans des régions où le paludisme est résistant à la méfloquine. L'administration d'atovaquone/proguanil peut être envisagée après le premier trimestre après avoir bien soupesé les avantages et les risques(20,21).	B II
10. Bien qu'ils puissent être pris sans danger durant la grossesse, la chloroquine et le proguanil sont inadéquats en tant qu'antipaludéens et ne peuvent être recommandés dans les zones de chloroquinorésistance(22).	E I
Femmes qui allaitent	
11. Les nourrissons devraient recevoir leur propre traitement chimioprophylactique adapté, même s'ils sont allaités(23).	A III
12. Les femmes qui allaitent un enfant de moins de 5 kg devraient éviter l'atovaquone/proguanil(23).	C II
13. Des données limitées semblent indiquer que l'absorption de la doxycycline par le lait maternel est négligeable et que l'allaitement n'est pas une contre-indication absolue de l'usage de la doxycycline par la mère(23).	C III
Migrants	
14. Test de dépistage du paludisme chez les migrants ayant une fièvre inexpiquée depuis au moins 12 mois, après leur arrivée au Canada.	C III
15. Envisager un dépistage du paludisme chez les migrants asymptomatiques nouvellement arrivés et qui proviennent de zones endémiques élevées, et traiter les cas qui présentent une parasitemie (hormis la présence de gamétocytes seulement) dans les frottis sanguins.	C III
16. Demander aux migrants provenant de pays impaludés quels sont leurs projets de voyage. Cela peut donner l'occasion d'offrir des conseils de prévention concernant le paludisme(25).	C III
Voyageurs faisant un séjour de longue durée ou expatriés	
17. Les recommandations relatives à la prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou qui séjournent longtemps à l'étranger ne devraient pas différer sensiblement de celles qui s'appliquent aux courts séjours(26).	B III
18. Il est raisonnable d'apprendre aux voyageurs qui partent pour une longue période à se servir des tests de diagnostic rapide(26,34).	C III
19. Informer les voyageurs qui séjournent longtemps à l'étranger et qui risquent d'acheter des médicaments dans des pays où il n'y a pas de contrôle de qualité au sujet des antipaludéens de contrefaçon (35-37).	C II
20. La primaquine devrait être considérée comme le médicament de choix pour la prophylaxie finale chez les militaires, les voyageurs partis pour une longue période ou les expatriés qui reviennent de régions de transmission de <i>P. vivax</i> (26,38,39).	A I

Personnes visitant des amis et la famille		
21.	Aviser les Canadiens qui rendent visite à des amis et parents et qui voyagent dans des pays impaludés du risque de paludisme, y compris la perte de l'immunité partielle liée au fait de vivre au Canada et du risque accru de maladie grave chez les enfants et les femmes enceintes(25).	C III
22.	Prodiguer des conseils aux Canadiens qui rendent visite à des amis et parents et qui voyagent dans des pays impaludés concernant les mesures de protection individuelle (répulsifs, moustiquaires de lit, choix de comportement) et la chimioprophylaxie(25).	C III
23.	Discuter de l'abordabilité de la chimioprophylaxie pour les Canadiens qui rendent visite à des amis et parents et qui voyagent dans des pays impaludés, en tenant compte du coût au moment de faire des choix(25).	C III
Voyageurs souffrant de comorbidités		
24.	Les personnes qui sont immunodéprimées ou souffrent de maladies concomitantes devraient consulter un spécialiste en médecine des voyages ou en maladies infectieuses(40).	B III
25.	Avant de prescrire des antipaludéens à des personnes atteintes de problèmes de santé chroniques, y compris les personnes infectées par le VIH, il convient d'examiner soigneusement les interactions médicamenteuses potentielles et les chevauchements de toxicités(41).	A I
26.	Les personnes infectées par le VIH qui sont enceintes ou qui souffrent d'une immunosuppression avancée doivent être incitées à choisir des régions où le paludisme n'est pas endémique ou à différer leur voyage jusqu'à la fin de leur grossesse ou jusqu'à la restauration de leur fonction immunitaire.	B III
27.	Offrir un traitement de réserve antipaludéen aux voyageurs aspléniques qui peuvent subir des retards lorsqu'il s'agit d'avoir accès à des soins appropriés en cas de maladie fébrile.	A II
28.	Avant qu'une personne traitée à la warfarine prenne de la méfloquine, de la doxycycline ou du proguanil (y compris dans l'association atovaquone/proguanil), un essai préalable avec dosage du RIN devrait être effectué (42-45).	A II
29.	Éviter la chloroquine et la méfloquine en présence de troubles épileptiques chroniques.	E II
30.	Éviter la chloroquine et la méfloquine chez les voyageurs souffrant de myasthénie grave.	E III
31.	Passer soigneusement en revue les antécédents en matière de santé mentale avant de prescrire de la méfloquine pour s'assurer de l'absence de troubles psychotiques, dépressifs ou anxieux(46).	A I
32.	La chloroquine peut exacerber le psoriasis. La méfloquine, la doxycycline et l'association atovaquone/proguanil sont préférables à la chloroquine chez les patients souffrant d'un psoriasis sous-jacent.	B III
33.	La primaquine ne doit pas être utilisée en tant que chimioprophylaxie en présence de déficit en G-6-PD.	E II
34.	L'association atovaquone/proguanil peut être le premier choix en tant que prophylaxie antipaludéenne en présence de porphyrie.	B III

¹ MFP = Médecine fondée sur les preuves Les catégories MFP sont les suivantes :

Force de la recommandation

A = Données suffisantes pour recommander l'utilisation

B = Données acceptables pour recommander l'utilisation

C = Données insuffisantes pour recommander ou déconseiller l'utilisation

D = Données acceptables pour déconseiller l'utilisation

E = Données suffisantes pour déconseiller l'utilisation

Qualité des preuves

I= Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé

II=Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai clinique bien conçu, sans randomisation, d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisés de préférence dans plus d'un centre, à partir de plusieurs séries chronologiques, ou résultats spectaculaires d'expériences non comparatives.

III=Opinions exprimées par des comités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.

Innocuité à long terme de la chimioprophylaxie et mesures de protection individuelle

L'utilisation à long terme de la chimioprophylaxie recommandée pour les courts séjours à l'étranger n'entraîne pas un risque additionnel d'événements indésirables graves bien que les données sur l'efficacité et la tolérance des régimes recommandés soient limitées. Le Tableau 2 résume l'innocuité de la chimioprophylaxie pour l'utilisation à long terme.

Tableau 2 : Innocuité de la chimioprophylaxie pour l'utilisation à long terme

Médicament chimioprophylactique	Effets de l'utilisation à long terme
Chloroquine	Exige un examen ophtalmologique au moins tous les deux ans (31). Cependant, la chloroquine est rarement indiquée, car la résistance à la chloroquine est très répandue.
Méfloquine	Bien tolérée (47-50). La tolérance à la méfloquine s'améliore avec le temps, peut-être parce que les événements indésirables se manifestent relativement tôt (47). Par conséquent, il ne semble pas qu'une utilisation prolongée augmente les risques (28).
Atovaquone/proguanil	Bien que les données sur l'utilisation prolongée de l'atovaquone/proguanil soient limitées, les composants individuels ont été utilisés pendant de longues périodes (30).
Doxycycline	Bien que les données soient limitées, il convient de signaler que ce médicament et la minocycline associée ont été utilisés pendant de longues périodes pour d'autres indications (31).

À l'heure actuelle, il n'y aucun enregistrement de moustiques imprégnées d'insecticide à longue durée d'action au Canada. Les moustiques imprégnées d'insecticide peuvent être obtenues auprès de certaines cliniques santé-voyage canadiennes et d'autres fournisseurs nationaux et internationaux (8):

- L'insecticide imprégné dans la plupart des moustiques de lit commence à perdre son effet après 6 mois (8);
- La perméthrine liquide utilisée pour traiter les moustiques de lit n'est pas vendue au Canada;
- Les voyageurs devraient renouveler le traitement à l'insecticide de leurs moustiques de lit au début de la saison des pluies.

Médicaments de contrefaçon

De nombreux expatriés et voyageurs faisant de longs séjours peuvent avoir l'occasion d'acheter leurs médicaments chimioprophylactiques et antipaludéens sans ordonnance dans les pharmacies locales, et ne sont pas en mesure d'évaluer l'authenticité de ces médicaments.

Il convient d'encourager tous les voyageurs et expatriés à acheter une provision de médicaments dans des pays qui ont mis en place des mesures strictes de contrôle de la qualité (35-37).

Pour l'achat à l'extérieur du Canada :

- Le Coartem® (artéméthér/luméfantrine) n'est pas encore homologué au Canada, mais est recommandé par l'OMS comme traitement de première intention contre le paludisme à *P. falciparum*. Les voyageurs devraient acheter ce médicament en Europe, aux États-Unis ou dans d'autres pays où une contrefaçon est peu probable (39).
- La prophylaxie par l'atovaquone/proguanil peut être trop coûteuse pour la majorité des utilisations à long terme. Les voyageurs faisant de longs séjours et les expatriés peuvent choisir d'acheter assez de médicaments pour une ou deux cures d'auto-traitement (51).

Tests diagnostiques rapides

Les tests diagnostiques rapides sont des outils diagnostiques essentiels lorsque l'on ne peut obtenir les résultats de la microscopie pour le paludisme en moins de 2 heures (26). Les tests diagnostiques rapides sont simples à utiliser et n'exigent pas de matériel de laboratoire spécialisé ni de compétences particulières et peuvent être des accessoires très utiles pour le diagnostic du paludisme (52). Toutefois, bon nombre de voyageurs sont incapables d'effectuer les procédures ou d'interpréter correctement les résultats (26,53,54). Sans la formation adéquate du personnel de laboratoire, l'utilité des tests diagnostiques rapides peut ne pas être meilleure parmi les expatriés (34,55).

Néanmoins, les membres clés d'une communauté raisonnable d'expatriés pourraient être formés à l'utilisation et à l'administration d'un auto-traitement approprié (26, 34).

Auto-traitement de réserve d'urgence

L'auto-traitement est une mesure salvatrice temporaire à prendre dans un délai de 24 heures pendant qu'on tente d'obtenir l'aide d'un médecin. Les personnes qui se rendent dans une région présentant un risque élevé ne devraient pas compter uniquement sur l'auto-traitement (40,56-58). Les régimes d'auto-traitement par région sont résumés dans le Tableau 3.

Les raisons de l'auto-traitement comprennent le voyage et le séjour :

- en Afrique subsaharienne où surviennent 90 % de tous les cas de morbidité et de mortalité associés au paludisme;
- dans les régions isolées où l'accès aux soins de santé est un problème;
- dans les régions où le risque de paludisme est faible et où l'auto-traitement est préférable à la prophylaxie à long terme (26,28,56,59).

Le traitement de réserve par l'atovaquone/proguanil ou la quinine et la doxycycline est recommandé pour les voyageurs qui ne peuvent obtenir un diagnostic dans les 24 heures.

Tableau 3 : Régime d'auto-traitement

Région	Régime d'auto-traitement
Régions où les souches sont sensibles à la chloroquine	Il convient d'amorcer l'auto-traitement à la chloroquine, puis continuer ou amorcer une prophylaxie à la chloroquine (54,56,60).
Régions où la souche <i>P. falciparum</i> est résistante à la chloroquine ou à la chloroquine et à la méfloquine	Il convient d'amorcer l'auto-traitement avec un médicament différent de celui utilisé pour la prophylaxie : <ul style="list-style-type: none"> a. atovaquone/proguanil (Malarone®) ou b. quinine et doxycycline par voie orale ou c. artéméthér/luméfantrine (Coartem®), acheté dans un pays où les normes de contrôle de la qualité sont rigoureuses afin de réduire au minimum le risque d'utiliser un produit contrefait (36,37,54,60)

Certains antipaludéens sont contre-indiqués pour le traitement du paludisme (auto-traitement ou autre) :

- méfloquine (61,62);
- sulfadoxine/pyriméthamine (Fansidar) (63);
- méfloquine/Fansidar (62);
- halofantrine (39);
- chloroquine/Fansidar (59).

Prophylaxie finale

P. vivax et *P. ovale* peuvent persister dans le foie et causer des rechutes jusqu'à cinq ans après le départ d'une région impaludée. Le traitement anti-rechute à la primaquine réduit le risque de rechute en agissant contre les stades hépatiques de *P. vivax* et *P. ovale*. Le traitement anti-rechute à la primaquine est généralement prescrit pendant ou après les deux dernières semaines de la chimoprophylaxie aux personnes qui étaient dans des régions impaludées (la plupart des régions impaludées du monde, à l'exception de Haïti et de la République dominicaine) (26,38,39,64). Le traitement anti-rechute à la primaquine est contre-indiqué chez les personnes présentant un déficit en G-6-PD, les femmes enceintes et les femmes qui allaient si le nourrisson présente un déficit en G-6-PD.

Voyageurs souffrant de comorbidités

Des interactions entre le paludisme et d'autres problèmes médicaux sous-jacents peuvent entraîner une plus grande sensibilité au paludisme et une gravité accrue de ce dernier, ou encore des complications des problèmes médicaux sous-jacents en question. Certains problèmes médicaux sous-jacents peuvent être aggravés par un ou plusieurs antipaludéens, voire en proscrire totalement l'usage.

Entreprendre systématiquement une vérification de l'interaction médicamenteuse pour éviter tout potentiel d'interactions médicamenteuses indésirables, à moins que l'innocuité des médicaments du voyageur soit connue avec l'antipaludéen proposé.

Hôtes immunodéprimés

Les voyageurs immunodéprimés devraient soigneusement respecter les mesures de protection individuelle et la chimioprophylaxie.

VIH/sida

Des interactions importantes et complexes ont lieu entre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et *P. falciparum*. Évaluer les interactions médicamenteuses et tenir compte du risque de chevauchement des profils d'effets indésirables (65). Le CCMTMV recommande de consulter un spécialiste en médecine des voyages/tropicale ou en maladies infectieuses et le spécialiste du VIH du voyageur (40).

Asplénie

L'asplénie augmente le risque, l'ampleur et la durée de la parasitémie, même chez les personnes partiellement immunisées dans les pays impaludés (41), et le risque de paludisme grave et mortel chez des voyageurs souffrant d'asplénie (66). Il faut recommander, *en plus* des mesures prophylactiques, un auto-traitement de réserve, si le sujet doit se rendre dans des régions isolées ou dans des régions où l'accès aux soins médicaux est limité. Puisque la fièvre peut être due au paludisme ou à une infection bactérienne, il faut prescrire un traitement antibactérien de réserve (67).

Autres maladies

Une liste des autres maladies et de leurs répercussions sur le choix de la chimioprophylaxie antipaludéenne est résumée dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Autres maladies influant sur le choix de la chimioprophylaxie antipaludéenne

Maladie	Répercussions sur le choix de la chimioprophylaxie antipaludéenne
Coagulation anormale	<p>La méfloquine, la doxycycline et le proguanil peuvent potentialiser la warfarine (42-45,68).</p> <p>Il faut effectuer un essai de traitement médicamenteux plusieurs semaines avant le voyage et des tests en série du Rapport international normalisé (RIN) pour permettre un rajustement de la dose d'anticoagulant avant et après le voyage.</p>
Troubles convulsifs	<p>Comme la chloroquine et la méfloquine peuvent exacerber certains troubles convulsifs, il faut prescrire d'autres agents. Rien n'indique que les convulsions fébriles chez les enfants soient une contre-indication de ces médicaments.</p> <p>Une utilisation simultanée des médicaments anticonvulsifs qui induisent des enzymes microsomaux hépatiques (p. ex. barbituriques, phénytoïne, carbamazépine) peut réduire les taux sériques et la demi-vie de la doxycycline, et peut nécessiter un rajustement de la dose (45).</p>

Myasthénie grave	<p>Les infections palustres peuvent exacerber la myasthénie grave. Il faut renforcer la prévention optimale par l'observance de la chimioprophylaxie et des mesures de protection individuelle.</p> <p>Éviter la chloroquine, la méfloquine et la doxycycline, car elles ont été associées à l'aggravation des symptômes de myasthénie. On peut envisager la doxycycline chez les patients stables, en particulier ceux qui ne présentent que des symptômes ophthalmologiques, bien que le CCMTMV recommande un essai du traitement avant le voyage. Un essai avant le voyage du traitement par atovaquone/proguanil est recommandé, car il a été signalé que la monothérapie au proguanil aggravait les symptômes de myasthénie (9).</p> <p>La primaquine n'a pas été associée à des symptômes de myasthénie et peut représenter une option pour la prophylaxie contre l'infection à <i>P. falciparum</i> (après avoir éliminé tout déficit en G-6-PD) chez les voyageurs souffrant de myasthénie qui ne peuvent tolérer la doxycycline et l'atovaquone/proguanil.</p>
Troubles psychiatriques	<p>Évaluer les antécédents de dépression, de trouble anxieux généralisé ou de psychose avant de prescrire de la méfloquine (46, 70).</p> <p>Des effets neuropsychiatriques indésirables liés à la dose sont bien connus avec la méfloquine et, à un degré moindre, avec la chloroquine (71,72).</p>
Troubles hépatiques ou rénaux	<p>Des troubles hépatiques ou rénaux modérés ou graves peuvent modifier les concentrations sériques d'antipaludéens*. Au besoin, il faut consulter un spécialiste en médecine des voyages/tropicale.</p> <p>Une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) est une contre-indication à l'utilisation de l'atovaquone/proguanil.</p>
Psoriasis	Éviter la chloroquine, car elle peut déclencher des éruptions aiguës de psoriasis (73,74).
Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD)	La primaquine est associée à un risque d'hémolyse potentiellement mortel. Bien que le déficit en G-6-PD soit une préoccupation des fabricants de chloroquine, les spécialistes ne considèrent pas cela comme une contre-indication, car une hémolyse importante est peu probable avec les doses prophylactiques.
Porphyrie	Mis à part l'atovaquone/proguanil (75), tous les agents chimioprophylactiques de première intention contre le paludisme peuvent être porphyrinogènes. À utiliser avec prudence.

*Consulter le Tableau 5.4.3 des *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux*, pour connaître les éléments à prendre en compte en matière d'antipaludéens pour les personnes souffrant de troubles hépatiques ou rénaux.

Conclusion

Certains groupes de voyageurs ont besoin de renseignements supplémentaires pour la prévention et la prise en charge du paludisme. En outre, ils doivent reconnaître l'importance de l'observance des recommandations en matière de chimioprophylaxie et des mesures de protection individuelle. Le traitement varie selon l'espèce de plasmodes en cause, la gravité du paludisme et la région où la maladie a été contractée, et selon les interactions potentielles entre les médicaments utilisés pour le traitement des maladies chroniques et le traitement antipaludéen recommandé.

Remerciements

La présente déclaration a été préparée par Boggild A., Brophy J., Charlebois P., Crockett M., Geduld J., Ghesquiere W., McDonald P., Plourde P., Teitelbaum P., Tepper M., Schofield S. et McCarthy A.

Le CCMTMV tient à remercier Joanna Odrowaz et Elspeth Payne pour leur contribution à l'élaboration des sommaires et Manisha Kulkarni pour sa contribution à la déclaration.

Membres du CCMTMV : Boggild A., Brophy J., Bui Y. G., Crockett M., Ghesquiere W., Greenaway C., Henteleff A., Libman M., Teitelbaum P. et McCarthy A. (présidente)

Représentants chargés de la liaison : Hui C. (Société canadienne de pédiatrie) et Gershman M. (Centers for Disease Control and Prevention [É.-U.])

Membres d'office : Marion D. (Centre des services de santé des Forces canadiennes, ministère de la Défense nationale), McDonald P. (Division des médicaments anti-infectieux, Santé Canada), Schofield S. (Direction de la protection de la santé de la Force, ministère de la Défense nationale) et Tepper M. (Direction de la protection de la santé de la Force, ministère de la Défense nationale)

Membre émérite : Jeanes C. W. L.

Conflit d'intérêts

Il n'y a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Financement

Ce travail a été appuyé par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

- (1) McCarthy AE, Plourde P, Kuhn S, Bodie M. Parenteral quinine for severe malaria: Five year surveillance data from the Canadian Malaria Network. 10th Conference of the International Society of Travel Medicine 2007;Abstract No. FC02.01.
- (2) Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria (in press). www.publications.gc.ca.
- (3) Boggild A, Brophy J, Charlebois P, Crockett M, Geduld J, Ghesquiere W, et al. Résumé des recommandations sur la prévention du paludisme du CCMTMV. RMTC 2014;40(7):118.Boggild A., Brophy J., Charlebois P., Crockett M., Geduld J., Ghesquiere W. et al
- (4) Boggild A, Brophy J, Charlebois P, Crockett M, Geduld J, Ghesquiere W, et al. Summary of recommendations for the diagnosis and treatment of malaria by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Can Comm Dis Rep 2014;40(7):131.Boggild A., Brophy J., Charlebois P., Crockett M., Geduld J., Ghesquiere W. et al.
- (5) Maitland K. M, K. Pathophysiology of severe malaria in children. Acta Trop 2004;90(2):131.
- (6) American Academy of Pediatrics editor. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2009.
- (7) Fradin MS, Day JF. Comparative Efficacy of Insect Repellents against Mosquito Bites. N Engl J Med 2002 07/04; 2014/02;347(1):13-18.
- (8) Committee to Advise on Tropical Medical and Travel. Statement on personal protective measures to prevent arthropod bites. Canadian Communicable Disease Report 2012;38(ASC-3):1-18.
- (9) Centers for Disease Control and Prevention. Information for health care providers: preventing malaria in infants and children. 2006; <http://wwwnc.cdc.gov/travel>.

(10) Camus D, Djossou F, Schilthuis HJ, Hogh B, Dutoit E. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in nonimmune pediatric travelers: results of an international, randomized, open-label study. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1716-1723.

(11) Pang LW, Limsomwong N, Boudreau EF, Singhraj P. Doxycycline prophylaxis for falciparum malaria. *Lancet* 1987;329(8543):1161-1164.

(12) Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, Behrens RH, Kain KC, Clarke PD, et al. Atovaquone-Proguanil versus Mefloquine for Malaria Prophylaxis in Nonimmune Travelers: Results from a Randomized, Double-Blind Study. *Clinical Infectious Diseases* 2001 October 01;33(7):1015-1021.

(13) Weiss W, Oloo A, Johnson A, Koech D, Hoffman S. Daily primaquine is effective for prophylaxis against falciparum malaria in Kenya: comparison with mefloquine, doxycycline, and chloroquine plus proguanil. *J Infectious Dis* 1995;171(6):1569-75.

(14) Martindale editor. *The Complete Drug Reference*. 32nd ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.

(15) Shulman CE, Dorman EK. Importance and prevention of malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003 0;97(1):30-35.

(16) McGready R, Hamilton K, Simpson JA, Cho J, Luxemberger C, Edwards R, et al. Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65(4):285-289.

(17) Nosten F, Vincenti M, Simpson J, Yei P, Thwai KL, Vries Ad, et al. The Effects of Mefloquine Treatment in Pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999 Apr.;28(4):808-815.

(18) Balocco R, Bonati M. Mefloquine prophylaxis against malaria for female travelers of childbearing age. *Lancet* 1992;340(8814):309-310.

(19) Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Roberts JM, Khoromana CO, Heymann DL, et al. Malaria parasite infection during pregnancy and at delivery in mother, placenta, and newborn: efficacy of chloroquine and mefloquine in rural Malawi. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996 July 01;55(1 Suppl):24-32.

(20) Stauffer WM, Kamat D, Magill AJ. Traveling with Infants and Children. Part IV: Insect Avoidance and Malaria Prevention. *Journal of Travel Medicine* 2003;10(4):225-240.

(21) Na-Bangchang K, Manyando C, Ruengweerayut R, Kiyo D, Mulenga M, Miller G, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atovaquone and proguanil for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in third-trimester pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 Sep;61(8):573-582.

(22) Hogh B, Clarke PD, Camus D, Nothdurft HD, Overbosch D, Gunther M, et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. *Malarone International Study Team*. *Lancet* 2000 Dec 2;356(9245):1888-1894.

(23) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001 Sep;108(3):776-789.

(24) Mali S, Kachur SP, Arguin PM, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Center for Global Health, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria surveillance--United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2012 Mar 2;61(2):1-17.

(25) N, Stauffer B, Boulware DR, Walker PF, Keystone JS. Travel medicine considerations for North American immigrants visiting friends and relatives. *JAMA* 2004 Jun 16;291(23):2856-2864 (seulement disponible en Anglais).

(26) Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA* 2006 Nov 8;296(18):2234-2244.

(27) Berg J, Visser LG. Expatriate chemoprophylaxis use and compliance: past, present and future from an occupational health perspective. *J Travel Med* 2007 Sep-Oct;14(5):357-358.

(28) Schlagenhauf P, Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: strategies for risk groups. *Clin Microbiol Rev* 2008 Jul;21(3):466-472.

(29) Korhonen C, Peterson K, Bruder C, Jung P. Self-reported adverse events associated with antimalarial chemoprophylaxis in peace corps volunteers. *Am J Prev Med* 2007 Sep;33(3):194-199.

(30) Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R, Nothdurft HD, Beck B, Schwartz E, et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003 Nov 8;327(7423):1078.

(31) Knobloch J. Long-term malaria prophylaxis for travelers. *J Travel Med* 2004 Nov-Dec;11(6):374-378.

(32) Hamer DH, Ruffing R, Callahan MV, Lyons SH, Abdullah AS. Knowledge and use of measures to reduce health risks by corporate expatriate employees in western Ghana. *J Travel Med* 2008 Jul-Aug;15(4):237-242.

(33) Dahlgren AL, Deroo L, Avril J, Bise G, Loutan L. Health risks and risk-taking behaviors among International Committee of the Red Cross (ICRC) expatriates returning from humanitarian missions. *J Travel Med* 2009 Nov-Dec;16(6):382-390.

(34) Funk M, Schlagenhauf P, Tschopp A, Steffen R. MalaQuick versus ParaSight F as a diagnostic aid in travellers' malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 May-Jun;93(3):268-272.

(35) Dondorp AM, Newton PN, Mayxay M, Van Damme W, Smithuis FM, Yeung S, et al. Fake antimalarials in Southeast Asia are a major impediment to malaria control: multinational cross-sectional survey on the prevalence of fake antimalarials. *Trop Med Int Health* 2004 Dec;9(12):1241-1246.

(36) Newton P, Proux S, Green M, Smithuis F, Rozendaal J, Prakongpan S, et al. Fake artesunate in southeast Asia. *Lancet* 2001 Jun 16;357(9272):1948-1950.

(37) Cockburn R, Newton PN, Agyarko EK, Akunyili D, White NJ. The global threat of counterfeit drugs: why industry and governments must communicate the dangers. *PLoS Med* 2005 Apr;2(4):e100.

(38) Kotwal RS, Wenzel RB, Sterling RA, Porter WD, Jordan NN, Petruccelli BP. An outbreak of malaria in US Army Rangers returning from Afghanistan. *JAMA* 2005 Jan 12;293(2):212-216.

(39) World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, Second edition. 2010.

(40) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Health Information for International Travel 2012
. New York: Oxford University Press; 2012.

(41) Bach O, Baier M, Pullwitt A, Fosiko N, Chagaluka G, Kalima M, et al. *Falciparum malaria after splenectomy: a prospective controlled study of 33 previously splenectomized Malawian adults.* Trans R Soc Trop Med Hyg 2005 Nov;99(11):861-867.

(42) Westfall LK, Mintzer DL, Wiser TH. *Potentiation of warfarin by tetracycline.* Am J Hosp Pharm 1980 Dec;37(12):1620, 1625.

(43) Loefler I. *Mefloquine and anticoagulant interaction.* J Travel Med 2003 May-Jun;10(3):194-195.

(44) Armstrong G, Bed MF, Scabill S. *Warfarin potentiated by proguanil.* BMJ 1991 Sep 28;303(6805):789.

(45) Doxycycline: Cautions (Drug Interactions). 2007;Report No.:10-4-0007.

(46) Schlagenhauf P. *Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992-1998: a review.* J Travel Med 1999 Jun;6(2):122-133.

(47) Lobel HO, Varma JK, Miani M, Green M, Todd GD, Grady K, et al. *Monitoring for mefloquine-resistant Plasmodium falciparum in Africa: implications for travelers' health.* Am J Trop Med Hyg 1998 Jul;59(1):129-132.

(48) Lobel HO, Bernard KW, Williams SL, Hightower AW, Patchen LC, Campbell CC. *Effectiveness and tolerance of long-term malaria prophylaxis with mefloquine. Need for a better dosing regimen.* JAMA 1991 Jan 16;265(3):361-364.

(49) Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campbell CC. *Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine.* Lancet 1993 Apr 3;341(8849):848-851.

(50) Ohrt C, Richie T, Widjaja H, Shanks G, Fitriadi J, Fryauff D, et al. *Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ann Intern Med 1997;126(12):963-72.

(51) Kain KC, MacPherson DW, Kelton T, Keystone JS, Mendelson J, MacLean JD. *Malaria deaths in visitors to Canada and in Canadian travellers: a case series.* Canadian Medical Association Journal 2001 March 06;164(5):654-659.

(52) Marx A, Pewsner D, Egger M, Nuesch R, Bucher HC, Genton B, et al. *Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas.* Ann Intern Med 2005 May 17;142(10):836-846.

(53) Jelinek T, Amsler L, Grobusch MP, Nothdurft HD. *Self-use of rapid tests for malaria diagnosis by tourists.* Lancet 1999 Nov 6;354(9190):1609.

(54) Schlagenhauf P, Steffen R. *Stand-by treatment of malaria in travellers: a review.* J Trop Med Hyg 1994 Jun;97(3):151-160.

(55) Schlagenhauf P, Steffen R, Tschoopp A, Van Damme P, Mittelholzer ML, Leuenberger H, et al. *Behavioural aspects of travellers in their use of malaria presumptive treatment.* Bull World Health Organ 1995;73(2):215-221.

(56) Schlagenhauf P, Petersen E. *Standby emergency treatment of malaria in travelers: experience to date and new developments.* Expert Rev Anti Infect Ther 2012 May;10(5):537-546.

(57) Swales CA, Chiodini PL, Bannister BA, Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. *New guidelines on malaria prevention: A summary.* J Infect 2007 Feb;54(2):107-110.

(58) Quach C, Kain K, MacPherson D, Mendelson J, MacLean J. Malaria deaths in Canadian travellers. *Can Commun Dis Rep* 1999 Mar 15;25(6):50-53.

(59) Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. *JAMA* 2007 May 23;297(20):2251-2263.

(60) Nothdurft HD, Jelinek T, Pechel SM, Hess F, Maiwald H, Marschang A, et al. Stand-by treatment of suspected malaria in travellers. *Trop Med Parasitol* 1995 Sep;46(3):161-163.

(61) Weinke T, Trautmann M, Held T, Weber G, Eichenlaub D, Fleischer K, et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1991 Jul;45(1):86-91.

(62) Luxemburger C, Price RN, Nosten F, Ter Kuile FO, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Mefloquine in infants and young children. *Ann Trop Paediatr* 1996 Dec;16(4):281-286.

(63) Roll Back Malaria Department WHO. World Malaria Report. 2005.

(64) Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magill AJ. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg* 2006 Sep;75(3):402-415.

(65) Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS* 2005 Jul 1;19(10):995-1005.

(66) Demar M, Legrand E, Hommel D, Esterre P, Carme B. Plasmodium falciparum malaria in splenectomized patients: two case reports in French Guiana and a literature review. *Am J Trop Med Hyg* 2004 Sep;71(3):290-293.

(67) Baker H. The influence of chloroquine and related drugs on psoriasis and keratoderma. *Br J Dermatol* 1966;78:161.

(68) Touze JE, Heno P, Fourcade L, Deharo JC, Thomas G, Bohan S, et al. The effects of antimalarial drugs on ventricular repolarization. *Am J Trop Med Hyg* 2002 Jul;67(1):54-60.

(69) Fischer PR, Walker E. Myasthenia and malaria medicines. *J Travel Med* 2002 Sep-Oct;9(5):267-268.

(70) Schlagenhauf P, Adamcova M, Regep L, Schaefer MT, Rhein HG. The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis. *Malar J* 2010 Dec 9;9:357-2875-9-357.

(71) Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD, Bradley DJ. Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers. *BMJ* 1996 Aug 31;313(7056):525-528.

(72) Akhtar S, Mukherjee S. Chloroquine induced mania. *Int J Psychiatry Med* 1993;23(4):349-356.

(73) Kuflik EG. Effect of antimalarial drugs on psoriasis. *Cutis* 1980 Aug;26(2):153-155.

(74) Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007 Nov-Dec;25(6):606-615.

(75) The Drug Database for Acute Porphyria. <http://www.drugs-porphyria.org/monograph.php?id=4079>.

Actualités sur les maladies infectieuses

Cette rubrique est de retour à la demande générale, avec des résumés d'articles récemment publiés au sujet de maladies infectieuses.

Fièvre Chikungunya au Canada : fièvre et polyarthrite chez un voyageur de retour au pays

Une Canadienne de 28 ans, auparavant en bonne santé, a subi de nombreuses piqûres de moustiques alors qu'elle visitait Mumbai, en Inde, en septembre 2010. Après 12 jours de voyage, elle a commencé à souffrir d'une fièvre aiguë, de frissons et de douleurs articulaires graves touchant principalement ses poignets, son cou et ses chevilles. Pendant son séjour en Inde, elle a été traitée pour un paludisme présumé et on lui a administré des analgésiques par voie parentérale. Sa fièvre a disparu au bout de trois jours. En plus de la fièvre et des douleurs articulaires, elle a signalé une hyperpigmentation de la peau sur l'arête du nez. Pendant sa convalescence, la fièvre n'est pas réapparue, mais la patiente est demeurée incapable d'étirer et de faire pivoter ses poignets, d'effectuer une flexion dorsale du pied ou une flexion plantaire, ou encore d'effectuer une rotation intérieure ou extérieure des chevilles sans douleur importante.

Le chikungunya est une infection à arbovirus émergente chez les voyageurs, et les médecins canadiens sont de plus en plus susceptibles d'en voir des cas. La fièvre Chikungunya est causée par le virus Chikungunya, qui est transmis par les moustiques *Aedes aegypti* et, moins fréquemment, par les moustiques *Aedes albopictus*.

Schwartz KI, Giga A, Boggild AK. Chikungunya fever in Canada: fever and polyarthritis in a returned traveller. *CMAJ*. 2014 Feb 24. Accès : <http://www.cmaj.ca/content/early/2014/02/24/cmaj.130680.long>

Prévention de la dengue grâce aux téléphones cellulaires : preuves recueillies sur le terrain

La dengue est la maladie virale transmise par les moustiques qui se propage le plus rapidement dans le monde (Organisation mondiale de la santé, 2009). Au cours des deux dernières décennies, la hausse spectaculaire du nombre d'infections au virus de la dengue a été particulièrement flagrante en Amérique latine et dans les Caraïbes. Le présent document examine les preuves expérimentales de l'efficacité de la technologie de téléphonie mobile dans l'amélioration des comportements préventifs en matière de santé au sein des ménages dans les zones où la dengue est endémique. Les principaux résultats indiquent qu'une exposition répétée à l'information en matière de santé encourage les ménages à adopter des mesures préventives contre la dengue.

Dammert AC, Galdo JC, Galdo V. Preventing dengue through mobile phones: Evidence from a field experiment in Peru. *J Health Econ.* 2014 Mar 5;35C:147-161. doi: 10.1016/j.jhealeco.2014.02.002.

Infection à virus Zika en Polynésie française : conséquences sur les transfusions sanguines

La Polynésie française, dans le Sud du Pacifique, a connu la plus importante éclosion déclarée d'infection à virus Zika. L'éclosion a commencé en octobre 2013 et on estime à 28 000 le nombre de cas en février 2014 (environ 11 % de la population). Les sérotypes 1 et 3 du virus de la dengue circulent de manière concomitante. Pour autant que nous le sachions, aucune étude n'a été menée sur la survenue de cas d'infection à virus Zika découlant de la transfusion de sang infecté. Puisqu'il a été signalé que d'autres arbovirus sont transmis par transfusion sanguine, plusieurs procédures de prévention ont été mises en œuvre à ce jour afin de prévenir la transmission du virus Zika par la transfusion en Polynésie française, notamment l'exécution de tests des acides nucléiques chez les donneurs de sang. Nous signalons ici que le virus Zika a été détecté chez 42 des 1 505 donneurs de sang testés; ces 42 personnes étaient asymptomatiques au moment du don de sang.

Le virus Zika, un arbovirus appartenant à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus*, a été isolé pour la première fois en 1947 chez un singe de la forêt Zika, en Ouganda. Des cas sporadiques de fièvre Zika chez l'humain ont été signalés depuis les années 1960. La première éclosion documentée ailleurs qu'en Afrique ou en Asie est survenue

en 2007 dans l'État de Yap, en Micronésie, dans le Pacifique Nord. La fièvre Zika y était caractérisée par une éruption cutanée, une conjonctivite et une arthralgie. Le virus Zika a été isolé chez plusieurs espèces de moustiques *Aedes*, notamment *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*. Le moustique *Ae. aegypti* est répandu dans les régions tropicales et subtropicales du monde et le moustique *Ae. albopictus* est désormais établi dans de nombreuses régions d'Europe, en particulier dans les pays du bassin méditerranéen. Des signalements récents de cas importés d'infection au virus Zika en provenance d'Asie du Sud-Est ou du Pacifique vers l'Europe ou le Japon soulignent le risque d'une émergence du virus Zika dans les régions du monde où le vecteur est présent.

* Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lormeau VM, Broult J. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. Euro Surveill. 2014;19(14):pii=20761. Accès : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20761>

Déclaration de l'OMS concernant la propagation internationale du poliovirus sauvage

Dans le contexte de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomycérite, le Comité a estimé que la propagation internationale de la poliomycérite ... constituait un « événement extraordinaire » et ...qu'une action internationale coordonnée s'imposait. Non maîtrisée, cette situation pourrait entraîner un échec de l'éradication mondiale de l'une des plus graves maladies à prévention vaccinale...

Le Pakistan, le Cameroun et la République arabe syrienne sont ceux qui présentent les risques les plus élevés de poursuite des exportations de poliovirus sauvage en 2014... L'Afghanistan, la Guinée équatoriale, l'Éthiopie, l'Iraq, Israël, la Somalie et en particulier le Nigéria... présentent toujours un risque de nouvelle exportation du poliovirus sauvage en 2014. (Tous) ces États devraient encourager les personnes résidant ou effectuant un séjour de longue durée sur leur territoire à se faire administrer une dose supplémentaire de VPO ou de VPI dans un délai de 4 semaines à 12 mois avant un voyage international; les personnes qui entreprennent un voyage urgent (dans un délai inférieur à 4 semaines) devraient être encouragées à se faire administrer une dose avant leur départ.

Organisation mondiale de la Santé (OMS) : Déclaration de l'OMS suite à la réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international concernant la propagation internationale du poliovirus sauvage Déclaration de l'OMS 5 mai 2014 www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/polio-20140505/fr/